



Les raisons de retrait anticipé de l'implant contraceptif liées à la patiente et au médecin : étude de 123 cas

Marine Lefebvre

► To cite this version:

Marine Lefebvre. Les raisons de retrait anticipé de l'implant contraceptif liées à la patiente et au médecin : étude de 123 cas. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01121185

HAL Id: dumas-01121185

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121185>

Submitted on 27 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N°64

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les raisons de retrait anticipé de l'implant contraceptif
liées à la patiente et au médecin : étude de 123 cas

Présentée et soutenue publiquement
le 17 juin 2014

Par

LEFEBVRE Marine

Née le 19 août 1984 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Lehmann, Joëlle

Jury :

M. Le Professeur Ghasarossian, Christian Président

Mme Le Docteur Bats, Anne-Sophie Membre

Mme Le Docteur Le Ray, Camille Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A monsieur le Professeur Christian GHASAROSSIAN,
Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir ma sincère gratitude et toute ma considération.

A madame le Docteur Joëlle LEHMANN,
Pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse et m'avoir fait découvrir et aimer la médecine générale et la gynécologie.

A madame le Docteur Anne-Sophie BATS,
Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A madame le Docteur Camille LE RAY,
Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes parents, pour leur présence, leur soutien sans faille et leurs encouragements tout au long de mes études. Merci d'être là.

A ma sœur Nancy et mon frère Samuel, à ma grand-mère Julie, sur qui je peux toujours compter.

A mes amis, à la viet-team évidemment pour tous ces bons moments passés ensemble en France ou ailleurs..., à Anne-Laure, Marjorie, Noémie, Grégoire et tous les autres.

A mes co-internes, Amélie, Adèle, Tiphaine, Julie, Nathalie et tous les autres... pour les moments partagés, les moments de rire et de complicité qui ont permis de rendre les moments difficiles moins pénibles. Incroyable mais vrai, on arrive au bout !

A Gauthier, en dernier par pudeur. Merci pour tout, le meilleur est à venir.

Table des matières

1. Introduction.....	7
1.1. Mon expérience	7
1.2. Contexte	7
2. Présentation de l'implant contraceptif	10
2.1. Généralités.....	10
2.2. Mode d'action	11
2.3. Structure de l'implant	12
2.4. Indications	12
2.5. Contre-indications	13
2.6. Précautions d'emploi de l'implant contraceptif	13
2.6.1. Effet de l'implant sur le métabolisme glucidique.....	13
2.6.2. Effet de l'implant sur le métabolisme lipidique	14
2.6.3. Effet de l'implant sur le métabolisme osseux	14
2.6.4. Implant et cancer du sein	14
2.6.5. Risque de thrombose veineuse profonde	15
2.6.6. Interactions médicamenteuses	15
2.7. Modalités d'utilisation.....	16
2.7.1. Pose de l'implant	16
2.7.1.1. Quand insérer Nexplanon® ?.....	16
2.7.1.2. Comment insérer Nexplanon® ?.....	17
2.7.2. Retrait de l'implant.....	21
2.7.2.1. Quand retirer Nexplanon® ?.....	21
2.7.2.2. Comment retirer Nexplanon® ?	21
2.7.2.3. Temps de retrait et complications de retrait de Nexplanon®	23
2.7.2.4. Localisation de Nexplanon®	23
2.8. Efficacité de l'implant contraceptif.....	26
2.8.1. Efficacité de Nexplanon®	26
2.8.2. Comparaison de l'efficacité des méthodes contraceptives	27
2.9. Coût	29
2.9.1. Coût de l'implant contraceptif Nexplanon®	29
2.9.2. Comparaison du coût des principales méthodes contraceptives	29

3. Matériel et méthodes	30
3.1. Objectifs de l'étude	30
3.2. Type d'étude et population.....	30
3.3. Critères d'inclusion et de non inclusion	31
3.4. Recueil des données	31
3.5. Analyse statistique	33
4. Résultats.....	34
4.1. Nombre de dossiers étudiés.....	34
4.2. Durée d'utilisation de l'implant (N=122).....	35
4.3. Fréquence des retraits anticipés pour raison liée à la méthode (N=123)	36
4.4. Caractéristiques de la population étudiée (N=123)	37
4.5. Effets secondaires les plus fréquemment signalés dans la population étudiée (N=123) ..	39
4.6. Etude de la qualité de l'information sur les effets secondaires de l'implant	40
4.6.1. Fréquence de l'information dans la population totale (N=123)	40
4.6.2. Fréquence de l'information dans la population retrait anticipé (N=56)	40
4.6.3. Relation entre information et retrait anticipé	40
4.7. Etude du mode de choix de l'implant	43
4.7.1. Fréquence du mode de choix de l'implant dans la population totale (N=123).....	43
4.7.2. Fréquence du mode de choix de l'implant dans la population retrait anticipé (N=56)	43
4.7.3. Relation entre mode de choix de l'implant et retrait anticipé.....	43
4.8. Etude de l'indication de prescription de l'implant	44
4.8.1. Type d'indication de prescription de l'implant dans la population totale (N=123)	44
4.8.2. Type d'indication de prescription de l'implant dans la population retrait anticipé (N=56).....	45
4.8.3. Relation entre type d'indication de prescription de l'implant et retrait anticipé.....	45
4.9. Etude de la satisfaction globale des patientes (N=123).....	46
4.10. Contraception après retrait (N=122)	47
5. Discussion.....	48
5.1. Taux de continuation d'utilisation de l'implant contraceptif	48
5.2. Comparaison avec les taux de continuation d'utilisation des autres méthodes contraceptives.....	49
5.3. Bénéfices de l'information sur les effets secondaires pour minimiser le risque de retrait anticipé	52
5.4. Relation entre mode de choix de l'implant et retrait anticipé.....	55

5.5.	Relation entre type d'indication de prescription de l'implant et retrait anticipé	56
5.6.	Indice de satisfaction vis-à-vis de l'implant	57
5.7.	Remarques sur les effets secondaires	58
5.8.	Limites de l'étude	60
5.9.	Expérience personnelle.....	61
5.10.	Recommandations de bonne pratique pour la pose d'un implant contraceptif	61
6.	Conclusion	64
	Bibliographie	66
	Annexes.....	71
	ANNEXE N° 1 : Questionnaire sur l'implant contraceptif.....	71
	ANNEXE N° 2 : Courrier envoyé aux patientes.....	75
	Résumé	76

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

COC : Contraceptif Oral Combiné

DIU : Dispositif-Intra-Utérin

FSH : Follicle Stimulating Hormone (Hormone Folliculo-Stimulante)

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de Haute Densité)

IC : Intervalle de Confiance

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LDL : Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de Basse Densité)

Oe-Pg : Oestro-Progestatif

OPNI : Observatoire Permanent National des conditions d'utilisation d'un contraceptif
Implantable

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

1. Introduction

1.1. Mon expérience

Mon intérêt pour l'implant contraceptif est né de l'écoute de toutes ces phrases entendues lors de diverses consultations au cours de mes stages : « L'implant, êtes-vous sûre que ça marche ? », « Est-ce que l'implant diminue les envies sexuelles ? », « Est-ce que l'implant fait prendre du poids ? », « Est-ce que l'implant donne des maux de tête ? ».

Toutes ces femmes sous contraception par implant qui venaient consulter aux urgences gynécologiques pour des saignements ou une aménorrhée qui me déclaraient : « Non, mon médecin ne m'avait pas prévenu de la possibilité de saignements sous implant, sinon je ne serais pas venue... », « Depuis que j'ai l'implant, je saigne tout le temps, vous ne voudriez pas me l'enlever ? », « Depuis que j'ai mis l'implant, je n'ai plus mes règles, j'ai peur d'être enceinte ».

J'avais l'impression que les femmes étaient mal informées sur ce nouveau moyen de contraception, que beaucoup d'entre elles souffraient d'effets secondaires et que rares étaient celles qui le gardaient pendant les 3 ans d'efficacité de l'implant.

Ainsi, petit à petit naissaient en moi des questions sur ce nouveau mode de contraception :

- Au bout de combien de temps les femmes retirent-elles leur implant ?
- Quelles sont les raisons de ces retraits anticipés ?
- Existe-t-il des facteurs pouvant influencer la durée de port de l'implant ?

1.2. Contexte

En France, la pratique contraceptive a été légalisée par la loi Neuwirth de 1967 [1].

En 2005 en France, trois quarts des personnes âgées de 15 à 54 ans et sexuellement actives, utilisent un moyen de contraception [2].

Dans notre pays, la pilule reste le moyen de contraception le plus prescrit tout au long de la vie génitale de la femme avec 58 % d'utilisatrices (soit 29 % de l'ensemble de la population),

21 % des femmes utilisent le DIU (soit 10 % de l'ensemble de la population), 28 % utilisent le préservatif masculin et 8 % une autre méthode (dont 2 % le retrait, 2 % l'implant contraceptif et 1 % la stérilisation définitive) [3].

Ces dernières années ont vu se développer des nouvelles méthodes contraceptives moins contraignantes parmi lesquelles on retrouve le patch œstro-progestatif, l'anneau vaginal et l'implant contraceptif (Nexplanon®, laboratoire MSD France), seul implant sous-cutané contraceptif disponible en France mais dont le taux d'utilisation reste faible.

En effet en 2008, 140 089 implants ont été posés, 870 171 anneaux vaginaux et 406 682 patches œstro-progestatifs ont été vendus, alors que la même année, 61 millions de plaquettes œstro-progestatives ont été vendues et 641 343 DIU ont été posés [4].

L'implant contraceptif, utilisant un dérivé progestatif comme principe actif, a fait naître l'espoir d'une contraception efficace [5] et il est apparu intéressant chez des femmes qui ont une contre-indication ou une intolérance à la pilule œstro-progestative ou au DIU. Egalement, en permettant d'éviter une prise orale journalière de comprimés, il peut constituer une alternative intéressante notamment chez des femmes sujettes à des problèmes d'observance [6].

Cependant, sa prescription ne peut être envisagée qu'au regard de sa tolérance. En effet, comme tout progestatif pris en continu, le profil de saignements vaginaux sous implant peut être modifié. Ces changements peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, plus ou moins fréquents ou continus) et des réductions ou augmentations de leur intensité ou de leur durée [6] [7]. Ils peuvent ainsi conduire à un retrait anticipé de l'implant [8] [9].

En effet, il apparaît qu'environ un tiers des femmes ayant fait poser un implant le retire dans l'année qui suit la pose [9] [10] [11]. L'information préalable des patientes sur les effets secondaires de l'implant est donc indispensable.

Le médecin généraliste, premier recours pour les soins, est souvent le premier interlocuteur des femmes en demande de contraception [3], ou à défaut, un intervenant dans le suivi du bon déroulement de celle-ci, qu'il soit ou non le prescripteur initial de la contraception, et quelle que soit son implication dans le suivi gynécologique ; de plus, les médecins généralistes auront de plus en plus affaire à des problèmes de contraception du fait du contexte de pénurie des gynécologues [12].

Dans ce contexte, je me suis donc intéressé aux femmes utilisant ou ayant utilisé un implant contraceptif et j'ai essayé de voir quelles étaient les raisons liées à la patiente ou au médecin des retraits anticipés de l'implant.

Ce travail présente donc dans une première partie l'implant contraceptif en général, son mode d'action et ses modalités d'utilisation.

Ma recherche a ensuite consisté à interroger des patientes porteuses d'un implant contraceptif afin de déterminer les facteurs pouvant être associés à sa poursuite d'utilisation et notamment de déterminer si la durée de port de l'implant est différente selon que :

- les patientes ont reçu ou non une information préalablement à la pose sur les effets secondaires de l'implant ;
- l'implant est choisi par le médecin ou demandé par la patiente ;
- l'implant est choisi du fait d'une contre-indication aux autres méthodes contraceptives ou du fait de sa facilité d'utilisation.

Dans la discussion, je développerai quelques pistes afin d'améliorer l'adhésion des patientes à l'implant contraceptif et je le comparerai aux autres méthodes contraceptives existantes.

Je tenterai pour terminer ce travail de proposer une fiche de recommandations destinée aux praticiens regroupant l'ensemble des points à vérifier avant la mise en place d'un implant contraceptif afin de répondre au mieux aux besoins de la patiente et ainsi améliorer son observance à ce moyen de contraception.

2. Présentation de l'implant contraceptif

2.1. Généralités

Le concept de contraception par voie sous-cutanée a été développé dans les années 1960 à 1980. Il fait intervenir un principe actif et son vecteur chargé d'en assurer la diffusion systémique, de façon constante et durable dans l'organisme. Le principe actif est une hormone stéroïdienne sexuelle dont le pouvoir contraceptif est de 1 à 5 ans selon les modèles d'implants. Le vecteur est représenté par une ou plusieurs capsules d'un composé non dégradabile inerte pour ce qui concerne les implants actuellement commercialisés. A ce jour, seuls les dérivés progestatifs sont employés comme principe actif contraceptif.

Norplant® a été le premier implant développé depuis 1975 et commercialisé dès 1983 en Finlande et 1990 aux USA ; il contient un progestatif de seconde génération, le lévonorgestrel et est composé de 6 bâtonnets. Il est efficace durant 5 ans [13].

Jadelle®, deuxième contraceptif sous-cutané utilisant le lévonorgestrel, est composé de 2 bâtonnets et assure la contraception pendant 5 ans [14].

Uniplant® ou Surplant® est composé d'une seule capsule de silastic contenant 38 milligrammes d'acétate de nomégestrol, progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone. La durée d'efficacité de cet implant est d'environ un an [13].

Sino-implant (II) ® utilise également le lévonorgestrel ; il est composé de 2 bâtonnets et a une durée d'efficacité de 4 ans [15].

Nexplanon® (laboratoire MSD France) est le seul implant sous-cutané contraceptif disponible en France. Cet implant dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France depuis mai 1999 et a été commercialisé en mai 2001. Nexplanon® a remplacé Implanon® retiré du marché en janvier 2011. Il comprend le même principe actif qu'Implanon® mais auquel a été rajouté un composé radio-opaque permettant de le localiser par simple radiographie du bras au cas où l'implant serait impalpable.

2.2. Mode d'action

L'implant Nexplanon® est un contraceptif sous-cutané d'action prolongée contenant un progestatif : l'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (troisième génération de progestatif), à la dose de 68 milligrammes [7].

Le taux de libération est approximativement de 60 à 70 microgrammes par jour en 5 à 6 semaines puis diminue pour atteindre sensiblement 35 à 45 microgrammes à la fin de la première année, 30 à 40 microgrammes environ à la fin de la deuxième année et de l'ordre de 25 à 30 microgrammes à la fin de la troisième année [7].

La contraception progestative entraîne [16] :

- une modification de la glaire cervicale :

La glaire cervicale s'épaissit, sa structure moléculaire s'altère, sa viscosité et sa cellularité augmentent. Elle devient aussi inapte au passage des spermatozoïdes (réduction de leur pénétration et de leur mobilité) ;

- une modification de la réceptivité endométriale (action anti-nidatoire) par le biais de modifications :
 - histologiques (atrophie endométriale, diminution du nombre et du diamètre des glandes) ;
 - vasculaires (réduction de la vascularisation et augmentation des micro-vaisseaux anormaux) ;
 - des marqueurs dits d'implantation (telle que la glycodeline A) ;
- une réduction de la mobilité tubaire et de l'action ciliaire ;
- un blocage du pic ovulatoire de l'hormone lutéinique et un effet anti-gonadotrope plus ou moins profond.

L'implant contraceptif sous-cutané Nexplanon® exerce des effets complexes sur l'endomètre. Ceux-ci incluent des effets directs sur l'endomètre par le biais d'action cible sur des récepteurs aux progestatifs endométriaux et des effets indirects par la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Le principal effet contraceptif de l'implant est dû à l'inhibition de l'ovulation par la suppression du pic ovulatoire de l'hormone lutéinique. Des mécanismes secondaires incluent une modification de la glaire cervicale et des changements endométriaux [17].

Cependant aux cours des essais cliniques de rares cas d'ovulation ont été notés dans la première année d'utilisation de l'implant contraceptif sous-cutané, mais aucun cas de grossesse n'a été répertorié, suggérant que les mécanismes secondaires d'action de l'implant sont efficaces au cas où il y aurait un échappement de l'inhibition de l'ovulation. Il a été formulé comme hypothèse que les ovulations notées durant les essais étaient dues à une suppression incomplète de l'hormone lutéinique et de la FSH et à des facteurs individuels inconnus. Les taux de FSH restent au niveau de l'étape folliculaire durant l'utilisation de l'implant ; les follicules continuent de se développer mais subissent une atrophie à cause de l'inhibition de l'ovulation [17].

Cette suppression incomplète de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien permet également d'expliquer le retour rapide à la fertilité après retrait de l'implant. En effet, l'effet des hormones après retrait de l'implant disparaît rapidement et les taux circulants d'étonogestrel sont indétectables dans la semaine suivant le retrait [18] [19].

La majorité des femmes (90,9 %) retrouvent des cycles menstruels normaux dans les 3 mois. Ce résultat n'est pas influencé par la durée de port de l'implant sous-cutané [20].

2.3. Structure de l'implant

Il s'agit d'un bâtonnet flexible, souple, blanc à blanc cassé, non biodégradable, radio-opaque, de 4 centimètres de long et 2 millimètres de diamètre.

Le noyau est composé de sulfate de baryum (15 milligrammes) et d'étonogestrel sous forme de cristaux et d'une membrane d'acétate de vinyle, copolymère inerte. Cette membrane assure la libération contrôlée du principe actif pendant 3 ans [7].

2.4. Indications

La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

La Commission de la Transparence a considéré que Nexplanon® n'est pas une contraception de première intention et peut être recommandé aux femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstro-progestatifs et aux DIU ou chez des femmes présentant des problèmes d'observance à la pilule.

2.5. Contre-indications

Comme défini par l'ANSM, l'implant est contre indiqué en cas [7] :

- d'accident thrombo-embolique veineux évolutif ;
- de tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels ;
- de présence ou d'antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés ;
- d'hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de Nexplanon® ;
- de grossesse.

2.6. Précautions d'emploi de l'implant contraceptif

2.6.1. *Effet de l'implant sur le métabolisme glucidique*

Une étude comparative de l'impact d'Implanon® sur le métabolisme des glucides a été réalisée et une résistance minimale à l'insuline a été trouvée pendant la durée d'utilisation du dispositif mais sans changement significatif sur les taux de sucre dans le sang. Par conséquent cette altération du métabolisme glucidique n'a pas de conséquences cliniques chez les femmes en bonne santé. L'impact sur l'insulinorésistance est trop faible pour modifier le risque cardio-vasculaire [21].

Quand on considère les femmes à risque de diabète (antécédent de diabète gestationnel par exemple), le sur-risque lié à l'utilisation de progestatif semble modeste [16].

Chez les femmes diabétiques, l'Organisation Mondiale de la Santé dans un communiqué sur les critères médicaux d'éligibilité pour le choix de la contraception suggère que les bénéfices de l'implant sont généralement plus élevés que les risques potentiels [22].

Le guide pratique d'utilisation de Nexplanon® de l'ANSM recommande tout de même un suivi attentif des femmes diabétiques au cours des premiers mois d'utilisation [7].

2.6.2. *Effet de l'implant sur le métabolisme lipidique*

L'implant à l'étonogestrel ne modifie pas le rapport cholestérol/HDL même si une diminution du cholestérol total, du HDL et du LDL cholestérol est décrite [23].

L'utilisation de l'implant n'a pas d'impact significatif sur le métabolisme des lipides chez les personnes en bonne santé.

Chez les sujets présentant une dyslipidémie, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que l'implant a plus de bénéfices que de risques [22].

2.6.3. *Effet de l'implant sur le métabolisme osseux*

Du fait de la suppression par l'implant de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, les niveaux d'œstrogène n'atteignent pas leur sommet normal en milieu de cycle. Des taux bas d'œstrogène sont associés à une diminution de la densité minérale osseuse et augmentent potentiellement le risque de fracture ostéoporotique [17].

Or l'étude de Beerthuisen n'a pas mis en évidence de variation significative de la densité minérale osseuse chez les femmes traitées par implant à l'étonogestrel ou DIU au cuivre pendant 2 ans [24].

Il n'y a pas lieu de surveiller les femmes sous contraception progestative par ostéodensitométrie en l'absence de facteur de risque ostéoporotique associé [16].

2.6.4. *Implant et cancer du sein*

L'étude « The CARE study » a permis de fournir des résultats concernant la contraception par l'implant Norplant®. Cette étude n'a pas montré de risque accru de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs progestatifs implantables chez les femmes âgées de 35 à 64 ans [25]. Cependant les données concernaient très peu de femmes utilisatrices. Aucune augmentation significative du risque de cancer du sein n'a été retrouvée dans diverses publications mais le recul est probablement insuffisant pour pouvoir l'affirmer [26].

Concernant l'implant à l'étonogestrel, aucune étude épidémiologique étudiant le risque de cancer du sein n'a analysé ce contraceptif relativement récent [16].

En cas d'antécédent personnel de cancer du sein, les recommandations officielles fondées sur un principe de précaution contre-indiquent l'emploi de la contraception progestative [16].

2.6.5. *Risque de thrombose veineuse profonde*

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des contraceptifs oraux combinés à une augmentation de l'incidence d'accidents thrombo-emboliques veineux. Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour l'étonogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant œstrogénique ne soit pas connue, l'implant doit être retiré en cas d'accident thrombo-embolique veineux évolutif [7].

Le retrait de l'implant doit aussi être considéré en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie [7].

2.6.6. *Interactions médicamenteuses*

Il n'existe pas d'argument pour différencier les progestatifs des œstro-progestatifs en matière d'interactions médicamenteuses.

Si les progestatifs seuls n'inhibent pas le cytochrome P450, certains médicaments créent une induction enzymatique qui diminue la biodisponibilité du progestatif.

Les médicaments concernés par cette interaction sont :

- les anticonvulsivants : la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne (Dilantin®), le phénobarbital, la primidone (Mysoline®) et possiblement l'éthosuximide (Zarontin®) ;
- la rifampicine ;
- les antifongiques : la griséofulvine ;
- les antirétroviraux : inducteurs enzymatiques et notamment les molécules suivantes : lopinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir ;
- le millepertuis : en raison de son effet inducteur enzymatique, la prise de millepertuis s'accompagne d'un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet contraceptif [16].

Les femmes traitées avec l'un des médicaments mentionnés ci-dessus doivent utiliser une

méthode contraceptive non-hormonale en complément de l'implant. Avec des inducteurs des enzymes hépatiques, la méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci. Chez les femmes traitées à long terme avec des inducteurs enzymatiques hépatiques, il est recommandé de retirer l'implant et de prescrire une méthode non hormonale.

Les médicaments (comme le kétoconazole) inhibiteurs des enzymes hépatiques, comme le CYP3A4, peuvent augmenter les taux plasmatiques hormonaux [7].

2.7. Modalités d'utilisation

2.7.1. Pose de l'implant

2.7.1.1. Quand insérer Nexplanon® ?

Le moment choisi pour l'insertion dépend de la situation contraceptive récente de la femme [7] :

- Absence préalable de contraception hormonale utilisée au cours du mois précédent :

L'implant doit être inséré entre le premier jour (premier jour des menstruations) et le cinquième jour du cycle menstruel.

- Relais d'un contraceptif hormonal combiné (exemple : COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :

L'implant doit être inséré de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent COC et au plus tard, le lendemain de l'intervalle habituel sans comprimé ou de prise de comprimés placebo de son précédent COC. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, l'implant doit être inséré de préférence le jour du retrait et au plus tard, le jour prévu pour la prochaine insertion/application.

- Relais d'une méthode purement progestative (exemple : pilule progestative, injection, implant ou DIU libérant un progestatif) :

Comme plusieurs types de méthodes purement progestatives existent, l'insertion de l'implant doit se faire comme suit :

- contraceptifs injectables : insérer l'implant le jour prévu pour l'injection suivante ;

- pilule progestative : la femme peut passer de la pilule progestative à Nexplanon® à tout moment. L'implant doit être inséré le lendemain de l'arrêt de la pilule progestative ;
- implant/DIU : insérer l'implant le jour du retrait du précédent implant ou du DIU.

- Après un avortement ou une fausse couche :

- Premier trimestre : l'implant peut être inséré immédiatement après un avortement ou une fausse couche du premier trimestre. Si l'implant n'est pas inséré dans les cinq jours suivant l'avortement ou la fausse couche du premier trimestre, suivre les instructions de « Absence préalable de contraception hormonale préalable utilisée au cours du mois précédent » ;

- Deuxième trimestre : insérer l'implant entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour suivant l'avortement ou la fausse couche du deuxième trimestre.

- Post-partum :

- Avec allaitement : l'implant doit être inséré après la 4^{ème} semaine suivant l'accouchement ;

- Sans allaitement : l'implant doit être inséré entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour après l'accouchement.

En cas de non-respect de ces instructions, une grossesse doit d'abord être exclue et la patiente doit être avertie qu'elle doit utiliser également une méthode contraceptive non hormonale, comme un préservatif, pendant les 7 jours suivant l'insertion de l'implant.

2.7.1.2. Comment insérer Nexplanon® ?

La réussite de l'utilisation et du retrait de Nexplanon® repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant dans le bras non dominant réalisée correctement et avec précaution. Le médecin ainsi que la patiente doivent être capables de palper l'implant sous la peau de la femme après insertion.

L'implant doit être inséré en sous-cutané, juste sous la peau. Si l'implant est inséré trop profondément, une lésion nerveuse ou vasculaire peut se produire. Des insertions trop profondes ou incorrectes ont été associées à une paresthésie (due à une lésion nerveuse) et à une migration de l'implant (due à une insertion dans le muscle ou dans le fascia), et dans de rares cas, à une insertion intravasculaire.

L'insertion de Nexplanon® doit être effectuée dans des conditions d'asepsie. L'insertion de l'implant doit être réalisée uniquement avec l'applicateur pré-chargé [7].

- La patiente doit être allongée sur le dos sur la table d'examen avec son bras non dominant plié au niveau du coude et tourné vers l'extérieur de manière à ce que son poignet soit au même niveau que son oreille (cf. figure 1 (toutes les figures sont issues de la fiche RCP du produit)).



Figure 1

- Identifier le site d'insertion, qui se situe à la face interne du bras non dominant, à environ 8 à 10 centimètres au-dessus de l'épitrôchlée.
- Faire deux repères avec un marqueur stérile : un premier point, pour repérer l'endroit où l'implant sera inséré, et un second point, quelques centimètres au-dessus du premier repère (cf. figure 2). Ce second repère servira plus tard de guide pour la direction pendant l'insertion.

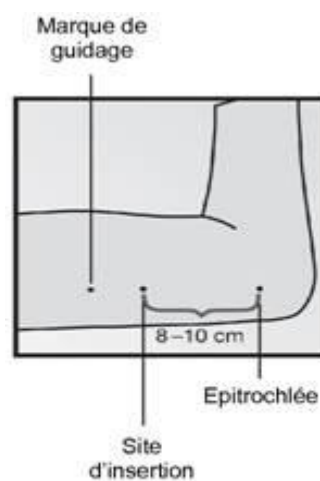
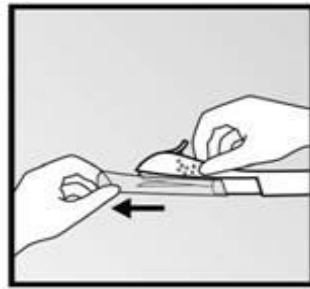


Figure 2

- Nettoyer le site d'insertion avec une solution antiseptique.
- Anesthésier la zone d'insertion.

- Tenir l'applicateur juste au-dessus de l'aiguille au niveau de la zone striée, et retirer le capuchon protecteur transparent de l'aiguille contenant l'implant (cf. figure 3).



• Figure 3

- Avec la main libre, tendre la peau autour du site d'insertion entre le pouce et l'index (cf. figure 4).

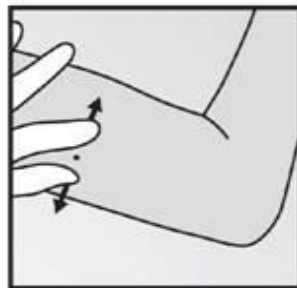


Figure 4

- Piquer la peau avec la pointe de l'aiguille selon un angle de 30° environ (cf. figure 5).

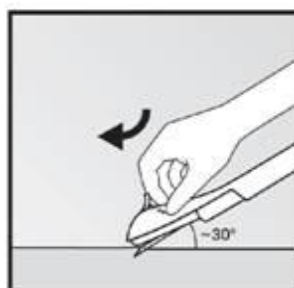


Figure 5

- Amener l'applicateur en position horizontale. Tout en soulevant la peau avec la pointe de l'aiguille, introduire l'aiguille sur toute sa longueur (cf. figure 6).

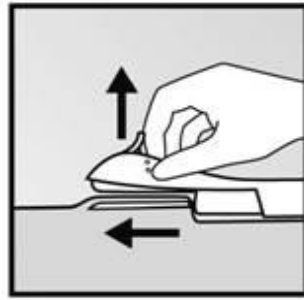


Figure 6

- Tout en maintenant l'applicateur dans la même position et l'aiguille insérée sur toute sa longueur, déverrouiller la manette coulissante violette en la poussant légèrement vers le bas. Déplacer la manette coulissante complètement en arrière jusqu'à la butée, ce qui laisse alors l'implant dans sa position sous-cutanée finale et verrouiller l'aiguille dans le corps de l'applicateur (cf. figure 7). Retirer l'applicateur.



Figure 7

- Vérifier la présence de l'implant dans le bras de la patiente par palpation immédiatement après l'insertion (cf. figure 8).

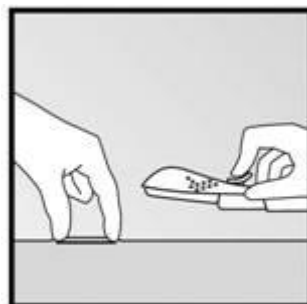


Figure 8

2.7.2. Retrait de l'implant

2.7.2.1. Quand retirer Nexplanon® ?

La durée d'efficacité de l'implant est de 3 ans. Il est cependant recommandé de retirer l'implant plus tôt chez les femmes présentant un surpoids. Pour un poids supérieur à 70 kilogrammes, les concentrations plasmatiques d'etonogestrel sont plus basses. La contraception devient donc moins efficace la dernière année. L'implant est donc à retirer au bout de 2 ans d'utilisation chez ces patientes.

2.7.2.2. Comment retirer Nexplanon® ?

- Nettoyer la zone où l'incision sera réalisée et appliquer un antiseptique. Localiser l'implant par palpation et marquer l'extrémité distale (l'extrémité la plus proche du coude), par exemple, avec un marqueur stérile (cf. figure 9).

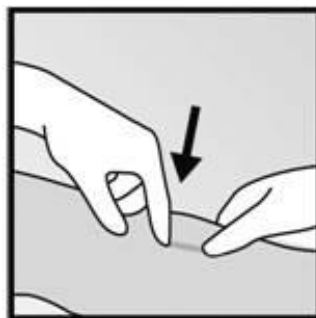


Figure 9

- Anesthésier le bras avec 0,5 à 1 millilitre de lidocaïne à 1 % au niveau du repère indiquant l'endroit de l'incision (cf. figure 10). Veillez à injecter l'anesthésique local sous l'implant pour qu'il reste près de la surface de la peau.



Figure 10

- Appuyer sur l'extrémité proximale de l'implant (cf. figure 11) pour l'immobiliser ; un renflement indiquant l'extrémité distale de l'implant peut apparaître. En partant de l'extrémité distale de l'implant, faire une incision longitudinale de 2 millimètres vers le coude.

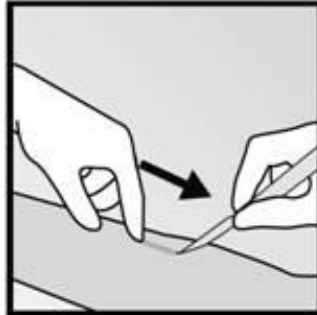


Figure 11

- Pousser doucement l'implant vers l'incision jusqu'à ce que l'extrémité soit visible. Saisir l'implant avec une pince (de préférence une pince mosquito courbe) et retirer l'implant (cf. figure 12).

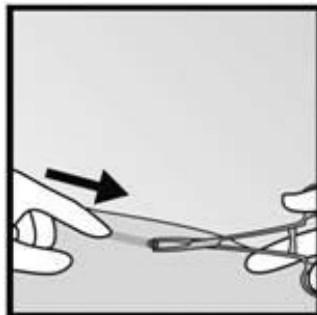


Figure 12

- Vérifier que la totalité du bâtonnet, qui mesure 4 centimètres de long, a été retiré en le mesurant.
- Après avoir retiré l'implant, fermer l'incision avec une suture cutanée adhésive et appliquer un pansement adhésif.
- Appliquer une compresse stérile avec un bandage compressif pour minimiser le risque d'ecchymose. La patiente peut retirer le bandage compressif au bout de 24 heures et le petit pansement au bout de 3 à 5 jours.

2.7.2.3. Temps de retrait et complications de retrait de Nexplanon®

Le temps imparti pour retirer l'implant (Implanon® ou Nexplanon®, la technique de retrait étant la même pour les 2 dispositifs) est en moyenne de 3,6 minutes, allant de 0,2 à 60 minutes. Des complications dans le retrait ont été observées dans 2 % des cas : difficultés de retrait dues à un implant impalpable, implant inséré trop profondément, adhérence aux tissus avec développement de fibrose autour de l'implant, cassure de l'implant en 2 parties au moment du retrait [19] [27].

Une enquête nationale de pharmacovigilance a également étudié les difficultés de retrait de l'Implanon® retrouvant une incidence de difficultés ou d'échecs de retrait de l'implant de 0,101 pour 1000 implants posés. Les difficultés de retrait étaient probablement secondaires à une pose incorrecte (trop profonde, perpendiculaire à la peau, en intramusculaire) [28].

Des cas de migration ont également été décrits avec une incidence de 0,101 pour 1000 implants ; l'importance du déplacement va de quelques centimètres jusqu'à la partie postérieure de l'avant-bras ou du pli du coude [28].

Ainsi les notifications de difficultés ou d'échecs de retrait semblent secondaires à une pose incorrecte de l'implant rendant nécessaire la formation des professionnels de santé aux techniques de pose et de retrait de l'implant contraceptif.

2.7.2.4. Localisation de Nexplanon®

La localisation est une étape indispensable de l'insertion et du retrait. La palpation est la première étape de la localisation.

L'implant contraceptif Nexplanon® est radio-opaque grâce à l'ajout de 3 % de sulfate de baryum contrairement à l'ancien implant contraceptif Implanon® retiré du marché en janvier 2011.

Ainsi si l'implant n'est pas palpable, seul Nexplanon® peut être localisé par des techniques d'imagerie : radiographie bidimensionnelle, tomодensitométrie, échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (sonde 7-15 MHz), IRM.

- Radiographie

L'implant est visible sous la forme d'un bâtonnet blanc de 2 millimètres de diamètre et 4 centimètres de longueur.

- Echographie

Il faut utiliser une sonde fréquence suffisamment élevée (sonde 7-15 MHz). L'implant visualisé en position transversale est visible sous la forme d'un petit point échoïque de 2 millimètres avec présence d'une ombre acoustique marquée au-dessous de l'implant.

Figure 13 : Image échographique transversale d'un implant bien inséré à l'aide d'une sonde 12-5 MHz (noter la position superficielle de l'implant indiquée par la flèche et l'ombre acoustique claire indiquée par le cercle) [29].



Figure 14 : Image échographique transversale d'un implant inséré dans le muscle biceps, à l'aide d'une sonde 15-7 MHz (noter que la flèche indique l'implant et le cercle l'ombre acoustique) [29].



Figure 15 : Image échographique longitudinale de l'implant inséré dans le muscle biceps, à l'aide d'une sonde 5-7 MHz. Le cercle indique l'implant réel [29].



- Tomodensitométrie

L'implant est visible sous la forme d'un point radio-opaque circulaire de 2 millimètres de diamètre sur une longueur de 4 centimètres.

- IRM

L'implant est visible sous forme d'une région circulaire de plus faible densité de 2 millimètres de diamètre.

Nexplanon® produit un vide de signal. Cela signifie que Nexplanon® a un signal faible et peut être identifié comme une structure noire contre les structures adjacentes.

Figure 16 : Image de Nexplanon® inséré en sous-cutané dans le sillon bicipital dans le plan transversal [30].

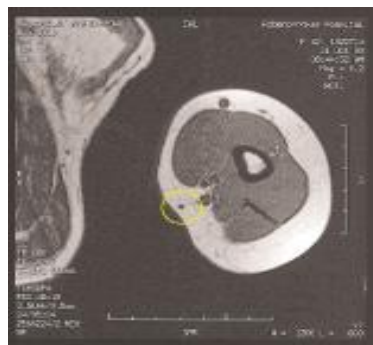


Figure 17 : Image de Nexplanon® inséré en sous-cutané dans le sillon bicipital dans le plan longitudinal [30].



Figure 18 : Image de Nexplanon® inséré juste en-dessous de l'artère humérale dans le fascia du biceps dans le plan longitudinal [30].



Après avoir localisé l'implant non palpable par une technique d'imagerie, son retrait peut être effectué sous guidage échographique per-opératoire.

Si ces méthodes d'imagerie échouent, il est recommandé de vérifier la présence de l'implant en mesurant le taux d'étonogestrel dans un échantillon sanguin de la patiente.

2.8. Efficacité de l'implant contraceptif

2.8.1. Efficacité de Nexplanon®

Lors des études cliniques, aucune grossesse n'a été observée pour les 35 057 cycles d'exposition ; l'indice de Pearl étudié est de 0,00 (intervalle de confiance à 95 % : 0,00 - 0,14) [7]. D'autres études confirment ce taux élevé d'efficacité [19] [27].

Cependant, il faut savoir qu'en pratique aucune méthode ne peut être considérée comme efficace à 100 %. Ce taux élevé d'efficacité contraceptive est obtenu, entre autres, parce que l'action contraceptive de Nexplanon® est indépendante de l'observance d'un traitement par la femme elle-même.

Une étude de pharmacovigilance sur Implanon® portant sur les grossesses (échecs contraceptifs) a été réalisée entre mai 2001 et septembre 2002 [28]. Au total sur 773 527 cycles ou 64 460 années-femmes (le nombre total des cycles des femmes traitées par Implanon® correspond à la multiplication du nombre d'Implanon® vendu chaque mois par le nombre de mois restant jusqu'à la date du fin de recueil des cas puis à l'addition de tous les

nombres de cycles obtenus pour avoir le nombre total de cycles), 39 grossesses ont été diagnostiquées, ce qui correspond à un indice de Pearl de 0,06 (IC 95 % : 0,04 – 0,08).

L'analyse des dossiers a permis d'expliquer que :

- Dans 77 % des cas, les grossesses sont dues à une erreur dans la technique de pose (implant non retrouvé au moment du diagnostic de grossesse) ;
- Dans 7,6 % des cas, la grossesse est secondaire à un échec du principe actif, expliqué chez 2 patientes sur 3 par l'association à un médicament inducteur enzymatique ;
- Dans 10 % des cas, la grossesse peut s'expliquer par un non-respect du moment de la pose (pose après J5 du cycle ou femme déjà enceinte).

La survenue d'une grossesse sous implant contraceptif est donc possible mais est principalement due soit à une erreur dans la technique de pose (dispositif non posé), soit à un non-respect des recommandations du résumé des caractéristiques du produit (existence d'une interaction médicamenteuse, pose à une date inadéquate), soit exceptionnellement à un échec du principe actif.

2.8.2. Comparaison de l'efficacité des méthodes contraceptives

Le tableau I reprend la comparaison de l'efficacité de l'ensemble des méthodes contraceptives.

Tableau I : Comparaison de l'efficacité des différentes méthodes contraceptives [6]

Efficacité	Méthode	Grossesse pour 100 femmes au cours des 12 premiers mois d'utilisation	
		En pratique courante	En utilisation optimale*
Toujours très efficace	Implant	0,1	0,1
	Vasectomie	0,2	0,1
	Stérilisation féminine	0,5	0,5
	Progestatif injectable	0,3	0,3
	DIU	0,8	0,6
	Pilule progestative pure (au cours de l'allaitement)	1	0,5
Efficace dans son emploi courant Très efficace lorsqu'elle est employée correctement et régulièrement (utilisation optimale)	Méthode de l'aménorrhée lactationnelle	2	0,5
	Contraception orale œstro-progestative	6-8	0,1
	Pilule progestative pure (en dehors de l'allaitement)	§	0,5
A une certaine efficacité dans son emploi courant Efficace lorsqu'elle est employée correctement et régulièrement (utilisation optimale)	Préservatifs masculins	14	3
	Retrait	19	4
	Diaphragme et spermicide	20	6
	Méthodes naturelles	20	1-9
	Préservatifs féminins	21	5
	Spermicides	26	6
	Cape cervicale (nullipares)	20	9
	Cape cervicale (multipares)	40	26
	Pas de méthode	85	85

* Correspond à l'efficacité obtenue des essais thérapeutiques.

§ : En dehors de l'allaitement les pilules progestatives pures sont « un peu » moins efficaces que les contraceptifs oraux œstro-progestatifs.

2.9. Coût

2.9.1. Coût de l'implant contraceptif Nexplanon®

Le prix de Nexplanon® est de 106,44 euros, remboursé par la Sécurité Sociale à 65 %.

2.9.2. Comparaison du coût des principales méthodes contraceptives

Le tableau II reprend la comparaison du coût des principales méthodes contraceptives existant sur le marché.

Tableau II : Comparaison du coût des différentes méthodes contraceptives (en 2013)

Méthode	Prix unitaire	Prix annuel	Remboursement	Délivrance
Pilule Oe-Pg	5 à 36 €/3 mois	20 à 144 €/an	Variable (*)	Sur ordonnance
Anneau et patch	15 €/mois	180 €/an	Non	Sur ordonnance
Pilule progestative Microval®	1,90 € /mois	22,80 €/an	Oui à 65 %	Sur ordonnance
Pilule progestative Cérazette®	11,49 €/mois	137,88 €/an	Non	Sur ordonnance
Implant Nexplanon®	106,44 €/3 ans	35,60 €/an	Oui à 65 %	Sur ordonnance
DIU cuivre	27 €/5 ans	5,40 €/an	Oui à 65 %	Sur ordonnance
DIU au lévonorgestrel	125 €/5 ans	25 €/an	Oui à 65 %	Sur ordonnance
Depo-Provera® (Injection)	3,44 €/3 mois	13,76 €/an	Oui à 65 %	Sur ordonnance
Préservatifs	0,2 à 3 €	Non applicable	Non	Libre
Spermicides	7 à 13 €	Non applicable	Non	Libre
Cape et diaphragme	26 à 65 €	Non applicable	Non	Sur ordonnance
Norlevo®	7,41 €	Non applicable	Oui à 65 % (si ordonnance)	Libre
Ella One®	23,59 €	Non applicable	Oui à 65 %	Sur ordonnance

(*) : Pilules remboursées à 65 % par la Sécurité Sociale : Adépal®, Amarance®, Daily®, Evanecia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludéal®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Pacilia®, Stédiril®, Triella®, Trinordiol®, Zikiale®.

3. Matériel et méthodes

3.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de déterminer quels facteurs sont associés à la poursuite de l'utilisation de l'implant contraceptif et notamment d'évaluer si la durée de port de l'implant est différente selon que :

- les patientes ont reçu ou non une information préalablement à la pose sur les effets secondaires de l'implant ;
- l'implant est choisi par le médecin ou demandé par la patiente ;
- l'implant est choisi du fait d'une contre-indication aux autres méthodes contraceptives ou du fait de sa facilité d'utilisation.

Le critère de jugement principal de l'étude est donc le retrait anticipé de l'implant pour une raison liée à la méthode (effet secondaire).

Le retrait anticipé de l'implant est défini comme une durée de port inférieure ou égale à 2 ans et demi [11]. Une durée de port supérieure à 2 ans et demi (date proche de la fin de l'expiration de l'implant) est considérée comme normale.

Les variables qualitatives étudiées sont ainsi :

- la présence d'une information préalable à la pose sur les effets secondaires de l'implant ;
- le mode de choix de l'implant (choix de la patiente ou choix du médecin) ;
- son indication de prescription (contre-indication aux autres méthodes contraceptives « plus classiques » ou facilité d'utilisation).

L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la satisfaction des patientes envers l'implant.

3.2. Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique rétrospective quantitative menée auprès de patientes chez qui un implant contraceptif a été posé.

La population étudiée est bien sûr exclusivement féminine : femmes portant ou ayant porté un implant contraceptif sans considération de leur âge.

3.3. Critères d'inclusion et de non inclusion

L'étude porte sur un échantillon de femmes non tirées au sort porteuses d'un implant contraceptif. Les patientes sont issues de 2 centres situés en Ile-de-France :

Centre-Hospitalier-de-Neuilly-Sur-Seine-Courbevoie et Centre Municipal de Santé de Saint-Ouen. La pose de l'implant devait s'effectuer entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2011.

Ont été exclues les patientes ayant retiré de manière anticipée leur implant :

- pour un désir de grossesse ;
- suite à la découverte d'un cancer du sein.

(Retrait anticipé pour une raison non liée à la méthode)

Ont également été exclues les patientes qui au moment de notre enquête téléphonique portaient encore leur implant avec une durée d'utilisation inférieure à 2 ans et demi.

3.4. Recueil des données

Chaque pose d'implant contraceptif est codée informatiquement selon la classification CCAM des actes médicaux ; le code correspondant à la « pose d'implant pharmacologique sous-cutané » est le QZLA004. Grâce à ce codage, le logiciel informatique du centre a permis de ressortir la liste des patientes venues consulter entre 2008 et 2011 pour la pose d'un implant. Le dossier des patientes a ensuite été récupéré aux archives.

Un questionnaire a ensuite été élaboré et soumis aux patientes par entretien téléphonique entre avril 2012 et avril 2013.

Le travail était présenté comme une étude sur la tolérance de l'implant contraceptif et les différents déterminants associés à son retrait. Leur accord était demandé avant le début de l'entretien et il leur était bien spécifié que le questionnaire était anonyme et que donc leur nom n'apparaîtrait pas dans l'étude.

En moyenne, pour joindre une patiente, 2 à 3 appels téléphoniques étaient nécessaires avant qu'elle ne réponde.

Pour les patientes n'ayant pas le temps de répondre, je leur proposais de les rappeler au moment de leur choix.

Pour les patientes n'ayant pu être jointes par téléphone (erreur de numéro ou ne répondant pas), le questionnaire leur a été envoyé par voie postale avec une lettre explicative et une enveloppe timbrée à mon nom et adresse pour le retour.

Tous les questionnaires étaient retranscrits de façon anonyme et réalisés par le même interlocuteur (moi-même).

Le temps de remplissage du questionnaire était variable, allant de 8 à 20 minutes ; certains sujets adhérant fortement à l'enquête donnant d'avantage d'informations que nécessaire.

Les questions ont été posées oralement (sauf pour les questionnaires envoyés par courrier). Il n'y a donc pas eu de biais de lecture par incompréhension de la langue écrite ou des termes médicaux.

Le questionnaire permettait ainsi de recueillir (cf. questionnaire en annexe) :

- Les caractéristiques sociodémographiques des patientes ;
- Leurs antécédents contraceptifs ;
- Le mode de choix de l'implant (proposé par le médecin ou demandé par la patiente) ;
- La présence ou non d'une information préalable à la pose sur les effets secondaires de l'implant ;
- L'indication de prescription de l'implant ;
- Les effets secondaires rencontrés sous implant ;
- Le motif de retrait de l'implant ;
- Leur satisfaction globale.

Dans le questionnaire téléphonique, l'existence de troubles du cycle était posée. Ceux-ci devaient répondre à une définition bien précise de façon à être le plus reproductible possible entre les patientes, mais une part de subjectivité dans l'analyse des patientes quant à leurs saignements vaginaux est à prendre en compte.

Ainsi, le profil de saignement était défini sur une période de 3 mois :

- L'aménorrhée était définie comme une absence de règles ou de spotting ;
- Le saignement fréquent comme plus de 6 épisodes de saignement ;
- Le saignement prolongé comme plus d'un épisode saignement ou de spotting d'une durée supérieure à 14 jours successifs ;
- Le saignement peu fréquent comme 1 à 2 épisodes de saignement.

3.5. Analyse statistique

Les données du questionnaire ont été recueillies sur un fichier Microsoft Excel.

A partir de ce fichier Excel, une étude statistique des données a été réalisée avec l'aide du logiciel BiostaTGV.

Les données ont été exprimées en nombre ou en pourcentage pour les données qualitatives et en moyenne pour les données quantitatives.

Le test du Chi-2 et le test exact de Fisher lorsque les effectifs étudiés étaient faibles ($n < 5$) ont été utilisés dans les analyses univariées des variables qualitatives nominales. Le test de Mann-Whitney a été utilisé dans les analyses univariées des paramètres quantitatifs.

Un niveau de probabilité inférieur ou égal à 0,05 ($p \leq 0,05$) était considéré comme significatif.

4. Résultats

4.1. Nombre de dossiers étudiés

Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2011, 198 poses d'implants ont été recensés dans les 2 centres étudiés. Sur ces 198 dossiers, 141 patientes ont pu être jointes par téléphone, aucune n'a refusé de répondre au questionnaire. Les autres questionnaires ont été envoyés aux patientes par voie postale ; 10 questionnaires ont été remplis en retour.

151 questionnaires ont donc été remplis valablement.

Le recrutement concerne ainsi :

- 83 patientes du Centre-Hospitalier-de-Neuilly-Sur-Seine-Courbevoie ;
- 68 patientes du Centre Municipal de Santé de Saint-Ouen.

7 patientes ont retiré l'implant de manière anticipée pour désir de grossesse.

1 patiente a retiré l'implant de manière anticipée suite à la découverte d'un cancer du sein.

21 patientes n'avaient pas encore retiré leur implant au moment de mon appel (port en cours) dont 20 patientes avec une durée de port inférieure à 2 ans et demi.

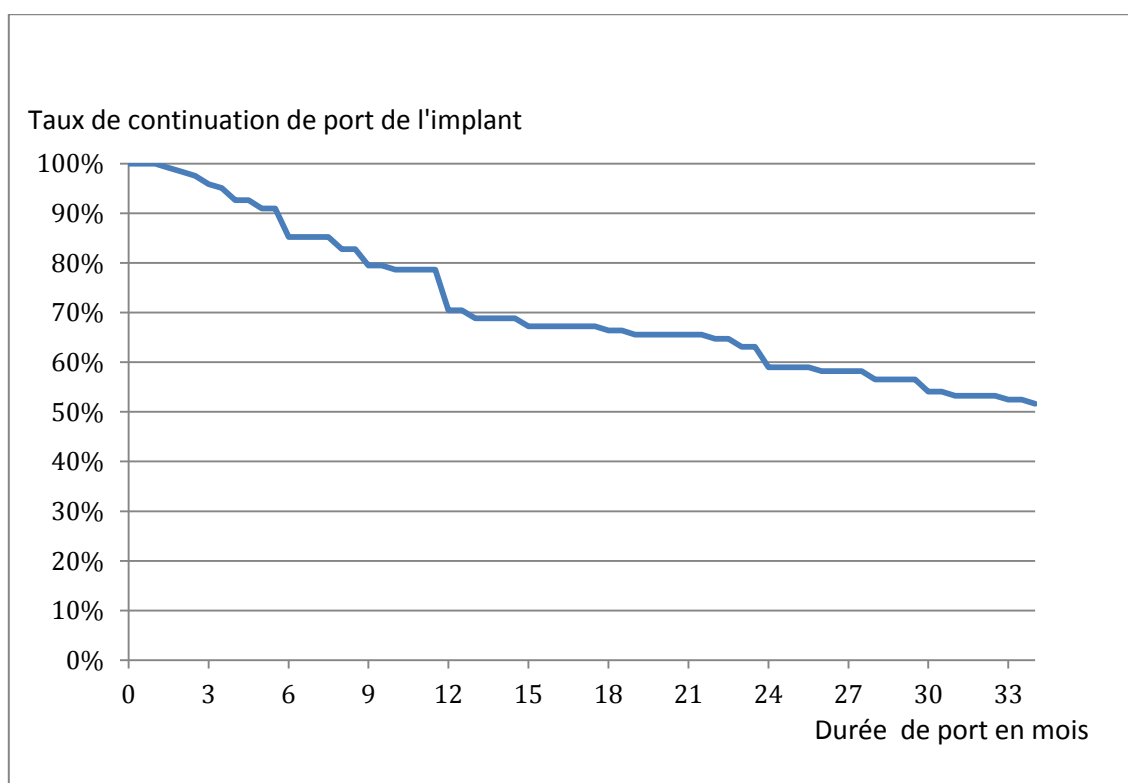
Ainsi **28 patientes ont été exclues** de l'analyse des retraits anticipés par rapport aux retraits non anticipés. L'analyse porte donc sur **123 patientes** (62 % de taux de participation).

4.2. Durée d'utilisation de l'implant (N=122)

Une patiente n'avait pas encore retiré son implant au moment de notre appel téléphonique, on étudie donc ici les 122 patientes pour lesquelles on disposait de la durée d'utilisation de leur implant.

La durée moyenne d'utilisation était de **25,3 mois** (allant de 1,5 mois à 3 ans) (cf. figure 19).

Figure 19 : Taux de continuation de port de l'implant en fonction du temps en mois.

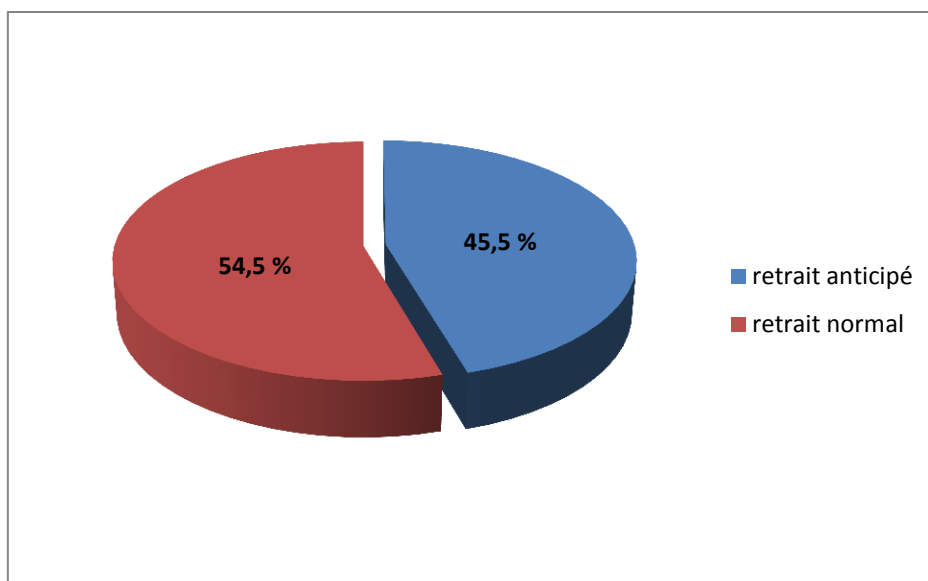


Les taux de continuation de port de l'implant étaient de **85 % à 6 mois, 70 % à 1 an, 59 % à 2 ans et 55,5 % à 2 ans et demi.**

4.3. Fréquence des retraits anticipés pour raison liée à la méthode (N=123)

Sur les 123 patientes étudiées, **45,5 % des patientes (56)** avaient retiré de manière **anticipée leur implant** (cf. figure 20).

Figure 20 : Fréquence des retraits anticipés dans la population étudiée



4.4. Caractéristiques de la population étudiée (N=123)

Les caractéristiques de la population sont indiquées dans le tableau III.

L'âge moyen des patientes au moment de la pose était de 30,6 ans (allant de 16 à 48 ans).

La majorité des patientes était d'origine française (40,7 % soit 50 patientes), africaine (25,2 % soit 31) ou maghrébine (17,1 % soit 21).

Les femmes utilisant un implant étaient principalement employées (29,3 % soit 36 patientes), exerçaient une profession intermédiaire (30,1 % soit 37) ou étaient sans profession (19,5 % soit 24).

26,0 % des patientes (32) étaient nullipares au moment de la pose.

La majorité des patientes (58,5 % soit 72 patientes) utilisait une pilule œstro-progestative avant d'utiliser l'implant, et le DIU était utilisé par 17,1 % (21) d'entre elles auparavant.

22,8 % des implants (28) ont été posés dans le post-partum et 5,7 % (7) dans le post-abortum.

Les caractéristiques générales et socio-démographiques de la population étudiée n'étaient pas associées à la poursuite de l'utilisation de l'implant contraceptif ($p > 0,05$) sauf pour la gestité où la différence était significative entre les 2 groupes ($p=0,05$).

Tableau III : Caractéristiques de la population étudiée (N=123)

		Patientes N=123	Type de retrait		p
			Retrait anticipé n=56	Retrait normal n=67	
Age moyen en années		30,6	31	30,4	0,6
rang		16 à 48	18 à 48	16 à 47	-
Gestité					0,05
	0	16,3 %	8,9 %	22,4 %	
	1	12,2 %	7,1 %	16,4 %	
	2	26,8 %	26,8 %	26,9 %	
	3	20,3 %	28,6 %	13,4 %	
	≥4	24,4 %	28,6 %	20,9 %	
Parité					0,2
	0	26,0 %	17,9 %	32,8 %	
	1	12,2 %	12,5 %	11,9 %	
	2	28,5 %	32,1 %	25,4 %	
	3	20,3 %	26,8 %	14,9 %	
	≥4	13,0 %	10,7 %	14,9 %	
Contraception préalable					0,9
	Aucune	13,0 %	12,5 %	13,4 %	
	Pilule Oe-Pg	58,5 %	57,1 %	59,7 %	
	Patch Oe-Pg	1,6 %	1,8 %	1,5 %	
	Anneau Oe-Pg	0,8 %	0,0 %	1,5 %	
	Pilule Pg	4,9 %	7,1 %	3,0 %	
	DIU	17,1 %	17,9 %	16,4 %	
	Mécanique	4,1 %	3,6 %	4,5 %	
Contexte de pose					0,5
	Post-partum	22,8 %	26,8 %	19,4 %	
	Post-IVG	5,7 %	7,1 %	5,4 %	
Ethnie					0,7
	France	40,7 %	37,5 %	43,3 %	
	Europe de l'est	3,3 %	5,3 %	1,5 %	
	Maghreb	17,1 %	16,1 %	17,9 %	
	Afrique noire	25,2 %	28,5 %	19,4 %	
	Asie	2,4 %	1,8 %	3,0 %	
	Amérique du Sud	1,6 %	1,8 %	1,5 %	
	Guadeloupe	2,4 %	3,6 %	1,5 %	
	Madagascar	2,4 %	1,8 %	3,0 %	
	Portugal	4,9 %	3,6 %	9,0 %	
Catégorie socio-professionnelle					0,07
	Agriculteurs	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	0,8 %	1,8 %	0,0 %	
	Cadres, professions intellectuelles supérieures	11,4 %	5,4 %	16,4 %	
	Professions intermédiaires	30,1 %	30,4 %	29,9 %	
	Employés	29,3 %	23,2 %	34,3 %	
	Ouvriers	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
	Retraités	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
	Sans activité	19,5 %	26,8 %	13,4 %	
	Etudiants	8,9 %	12,5 %	6,0 %	

4.5. Effets secondaires les plus fréquemment signalés dans la population étudiée (N=123)

Le tableau IV reprend les effets secondaires les plus fréquemment signalés dans la population étudiée.

Parmi les effets secondaires les plus fréquemment cités, on relève : des troubles du cycle dans 80,4 % des cas (39,0 % d'aménorrhée, 17,9 % de saignements prolongés, 15,4 % de saignements fréquents et 8,1 % de saignements peu fréquents), une prise de poids dans 30,9 % des cas, une douleur au site d'insertion dans 9,8 % des cas, l'apparition de kystes ovariens dans 9,8 % des cas et des troubles de l'humeur dans 8,9 % des cas.

Tableau IV : Effets secondaires les plus fréquemment signalés (N=123)

Effet secondaire	Total des patientes N=123		Retrait normal (n=67)		Retrait anticipé (n=56)		p
	n	%	n	%	n	%	
Prise de poids	38	30,9 %	17	25,4 %	21	37,5 %	0,1
Perte de poids	5	4,1 %	3	4,5 %	2	3,6 %	1
Saignements prolongés	22	17,9 %	3	4,5 %	19	33,9 %	0,00003
Saignements fréquents	19	15,4 %	8	11,9 %	11	19,6 %	0,2
Saignements peu fréquents	10	8,1 %	5	7,5 %	5	8,9 %	0,8
Aménorrhée	48	39,0 %	37	55,2 %	11	19,6 %	0,00006
Douleur au site d'insertion	12	9,8 %	6	9,0 %	6	10,7 %	0,7
Douleurs abdomino-pelviennes	3	2,4 %	1	1,5 %	2	3,6 %	0,6
Acné	7	5,7 %	2	3,0 %	5	8,9 %	0,3
Trouble de l'humeur	11	8,9 %	4	6,0 %	7	12,5 %	0,2
Kyste ovarien	12	9,8 %	6	9,0 %	6	10,7 %	0,7
Trouble de la libido	7	5,7 %	3	4,5 %	4	7,1 %	0,7
Céphalées	8	6,5 %	3	4,5 %	5	8,9 %	0,5
Mastodynie	6	4,9 %	5	7,5 %	1	1,8 %	0,2
Vertiges	4	3,3 %	2	3,0 %	2	3,6 %	1

L'apparition de saignements prolongés était associée à l'arrêt anticipé de l'utilisation de l'implant contraceptif ($p \leq 0,05$).

L'apparition d'une aménorrhée était associée à la poursuite de l'utilisation de l'implant contraceptif à 2 ans et demi ($p \leq 0,05$).

L'effet secondaire le moins bien toléré était donc l'apparition de saignements prolongés (86,3 % des femmes ayant eu des saignements prolongés ont retiré leur implant précocement).

En revanche, l'aménorrhée était relativement bien tolérée (77,1 % des femmes ayant présenté une aménorrhée ont gardé leur implant plus de 2 ans et demi).

4.6. Etude de la qualité de l'information sur les effets secondaires de l'implant

4.6.1. Fréquence de l'information dans la population totale (N=123)

60,2 % de l'ensemble des patientes (74) disaient avoir reçu une information satisfaisante sur les effets secondaires de l'implant.

39,8 % de l'ensemble des patientes (49) disaient n'avoir pas reçu d'information ou une information jugée insuffisante ou incomplète.

4.6.2. Fréquence de l'information dans la population retrait anticipé (N=56)

Dans la population retrait anticipé, 44,6 % des patientes (25) disaient avoir reçu une information satisfaisante et 55,4 % des patientes (31) disaient n'avoir pas reçu d'information ou une information jugée insuffisante ou incomplète.

4.6.3. Relation entre information et retrait anticipé

Lorsque l'information reçue était satisfaisante, 66,2 % des patientes (49) ont retiré leur implant à terme et 33,8 % des patientes (25) l'ont retiré de manière anticipée.

A l'inverse, lorsque l'information reçue était inexistante ou non satisfaisante, 63,3 % des patientes (31) ont retiré leur implant de manière anticipée et 36,7 % des patientes (18) l'ont retiré à terme (cf. figure 21).

Le test du Chi-2 était de 10,33 ($p=0,001$), résultat significatif (cf. tableau V).

Il semble donc apparaître qu'une **information satisfaisante sur les effets secondaires de l'implant est associée à sa poursuite d'utilisation.**

Les patientes ayant eu une information satisfaisante sur les effets secondaires de l'implant ont moins de retrait anticipé que les patientes n'ayant pas eu d'information ou une information insuffisante et ce avec une différence statistiquement significative.

Figure 21 : Relation entre qualité de l'information reçue et type de retrait

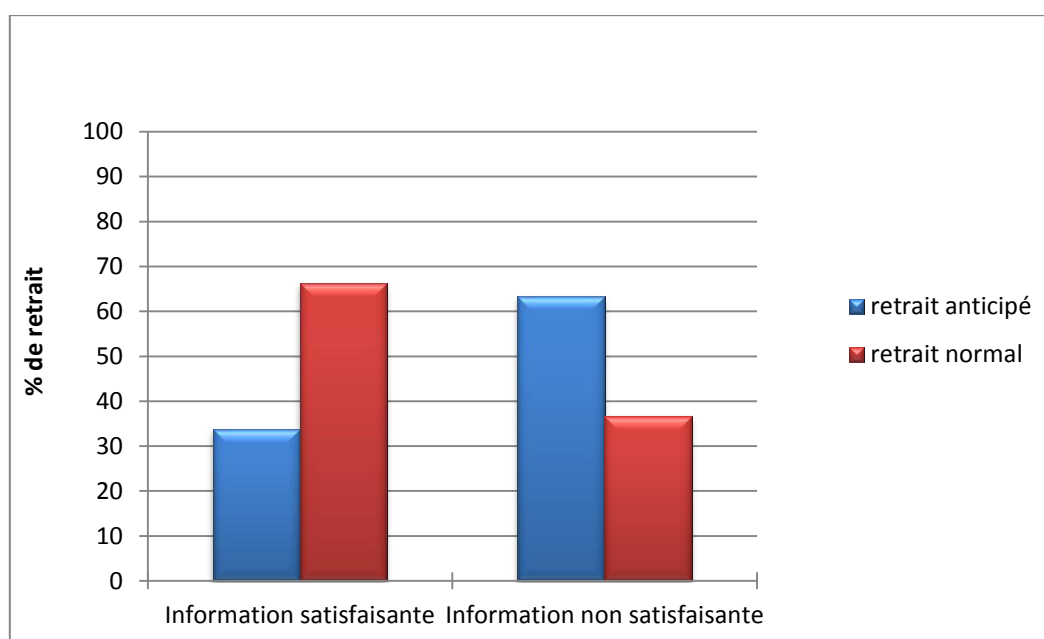


Tableau V : Relation entre qualité de l'information reçue et type de retrait, test du χ^2 *

	Retrait anticipé	Retrait normal	Total
Information satisfaisante	25	49	74
Information non satisfaisante	31	18	49
Total	56	67	N=123

* $p=0,001 \leq 0,05$, résultat significatif

On a vu précédemment que l'apparition de saignements prolongés était associée à l'arrêt anticipé de l'utilisation de l'implant contraceptif.

On a donc regardé chez les patientes ayant eu des saignements prolongés (22 patientes), quelles proportions de patientes avaient eu une information satisfaisante et non satisfaisante et quelles étaient les proportions de retraits anticipés et normaux (cf. tableau VI).

Chez les patientes ayant eu des saignements prolongés, les patientes ayant reçu une information satisfaisante ont moins de retrait anticipé que les patientes n'ayant pas eu d'information satisfaisante et ce avec une différence statistiquement significative ($p = 0,05$).

Tableau VI : Relation entre qualité de l'information reçue chez les patientes ayant eu des saignements prolongés et type de retrait, test exact de Fisher*

	Retrait anticipé	Retrait normal	Total
Information satisfaisante et présence de saignements prolongés	6	3	9
Information non satisfaisante et présence de saignements prolongés	13	0	13
Total	19	3	N=22

* $p=0,05$, résultat significatif

Egalement, chez le sous-groupe de patientes n'ayant pas eu de saignements prolongés (101 patientes), la présence d'une information satisfaisante sur les effets secondaires de l'implant était associée à la poursuite d'utilisation de l'implant contraceptif ($p = 0,03 \leq 0,05$) (cf. tableau VII).

Tableau VII : Relation entre qualité de l'information reçue chez les patientes n'ayant pas eu de saignements prolongés et type de retrait, test du χ^2 *

	Retrait anticipé	Retrait normal	Total
Information satisfaisante et absence de saignements prolongés	19	46	65
Information non satisfaisante et absence de saignements prolongés	18	18	36
Total	37	64	N=101

* $p=0,03 \leq 0,05$, résultat significatif

4.7. Etude du mode de choix de l'implant

4.7.1. Fréquence du mode de choix de l'implant dans la population totale (N=123)

Dans 44,7 % des cas (55 patientes), la contraception par implant était demandée par la patiente.

Dans 55,3 % des cas (68 patientes), l'implant était proposé par le médecin.

4.7.2. Fréquence du mode de choix de l'implant dans la population retrait anticipé (N=56)

Dans la population retrait anticipé, 46,4 % des implants (26) étaient demandés par la patiente et 53,6 % des implants (30) conseillés par le médecin.

4.7.3. Relation entre mode de choix de l'implant et retrait anticipé

Lorsque le choix de l'implant était fait par la patiente, 52,7 % des patientes (29) ont retiré leur implant à terme et 47,3 % des patientes (26) l'ont retiré de manière anticipée.

Lorsque le choix de l'implant était fait par le médecin, 55,9 % des patientes (38) ont retiré leur implant à terme et 44,1 % des patientes (30) l'ont retiré de manière anticipée (cf. figure 22).

Le test du Chi-2 était de 0,122, ($p=0,727$), résultat non significatif (cf. tableau VIII).

Ainsi, le mode de choix de l'implant contraceptif n'est pas associé à sa poursuite d'utilisation.

Figure 22 : Relation entre mode de choix de l'implant et type de retrait

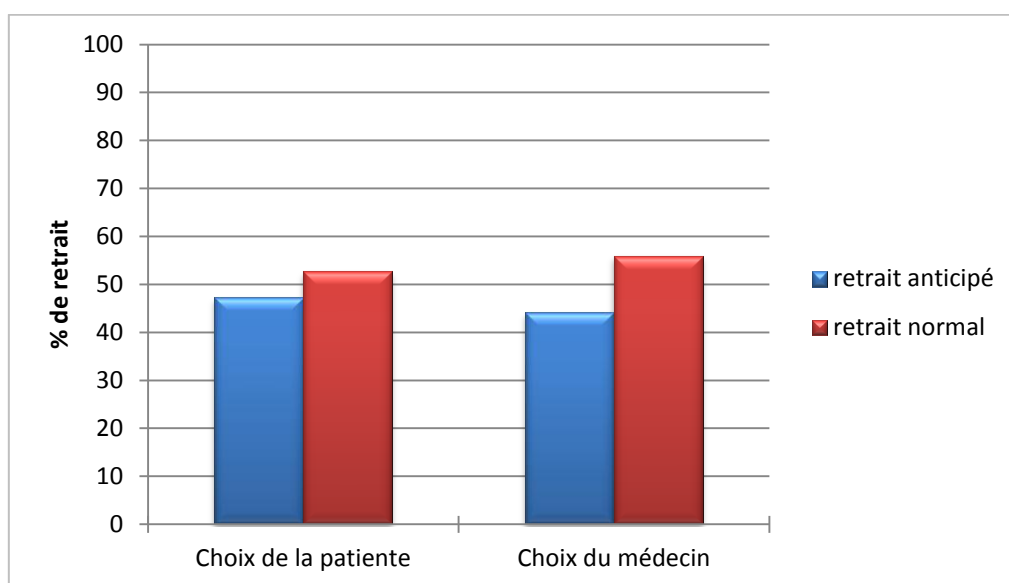


Tableau VIII : Relation entre mode de choix de l'implant et type de retrait, test du χ^2 *

	Retrait anticipé	Retrait normal	Total
Choix de la patiente	26	29	55
Choix du médecin	30	38	68
Total	56	67	N=123

* $p=0,727 > 0,05$, résultat non significatif

4.8. Etude de l'indication de prescription de l'implant

4.8.1. Type d'indication de prescription de l'implant dans la population totale (N=123)

67,5 % des patientes (83) avaient choisi l'implant du fait de sa facilité d'utilisation : souhait d'une contraception peu contraignante, oubli de prise de la pilule ou lassitude de prise quotidienne de la pilule.

32,5 % (40) des patientes avaient choisi l'implant du fait d'une contre-indication ou d'une intolérance à la pilule œstro-progestative et/ou au DIU.

4.8.2. Type d'indication de prescription de l'implant dans la population retrait anticipé (N=56)

Dans la population retrait anticipé, 75,0 % (42) des patientes étaient motivées par l'implant du fait de sa facilité d'utilisation et 25,0 % (14) du fait d'une contre-indication ou d'une intolérance aux autres méthodes contraceptives.

4.8.3. Relation entre type d'indication de prescription de l'implant et retrait anticipé

Lorsque l'implant était choisi du fait de sa facilité d'utilisation, 50,6 % (42) des patientes ont retiré leur implant de manière anticipée et 49,4 % (41) l'ont retiré à terme.

Lorsque l'implant était choisi en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication aux autres méthodes contraceptives, 35,0 % (14) des patientes ont retiré leur implant de manière anticipée et 65,0 % (26) l'ont retiré à terme (cf. figure 23).

Le test du Chi-2 était de 2,65 ($p=0,103$), résultat non significatif (cf. tableau IX).

Ainsi, l'indication de prescription de l'implant contraceptif n'est pas associée à la poursuite de son utilisation.

Néanmoins, il semble tout de même exister une tendance à ce qu'il y ait moins de retrait anticipé chez les femmes ayant choisi l'implant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance aux autres méthodes comparativement aux femmes l'ayant choisi en raison de sa facilité d'utilisation, mais sans que ce résultat soit statistiquement significatif.

Figure 23 : Relation entre indication de prescription de l'implant et type de retrait

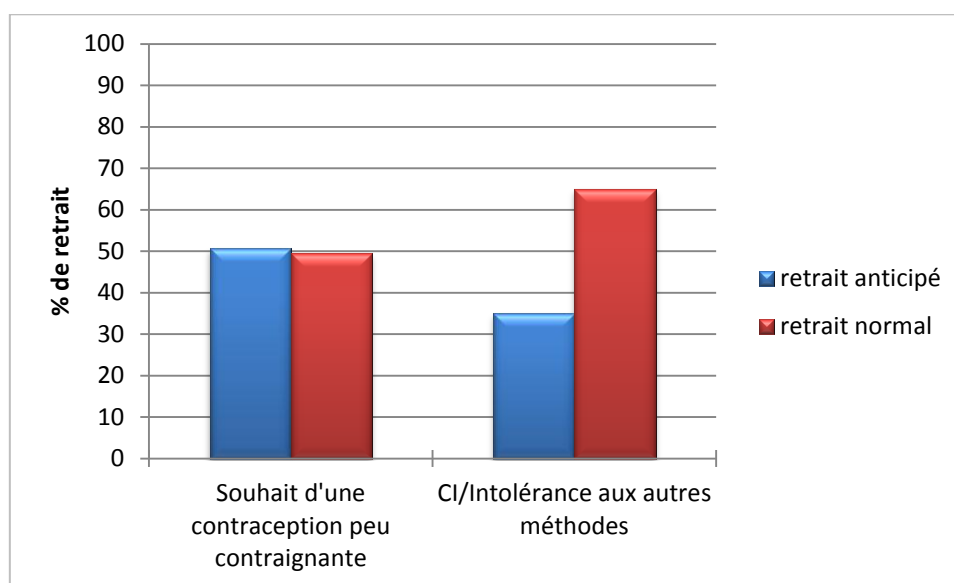


Tableau IX : Relation entre indication de prescription de l'implant et type de retrait, test du χ^2 *

	Retrait anticipé	Retrait normal	Total
Contraception peu contraignante	42	41	83
CI/Intolérance aux autres méthodes	14	26	40
Total	56	67	N=123

*p=0,103 > 0,05, résultat non significatif

4.9. Etude de la satisfaction globale des patientes (N=123)

Sur les 123 patientes de l'étude, 34,1 % (42) étaient très satisfaites par ce type de contraception, 26,0 % (32) étaient globalement satisfaites, 26,0 % (32) n'étaient pas satisfaites et 13,9 % (17) n'étaient pas du tout satisfaites.

Donc au total, **60,1 %** des patientes (74) étaient **satisfaites ou très satisfaites** et **39,9 %** des patientes (49) étaient **insatisfaites ou très insatisfaites**.

4.10. Contraception après retrait (N=122)

Une patiente n'avait pas encore retiré son implant au moment de mon appel téléphonique.

Parmi les 122 patientes restantes, **33,6 % (41) ont remis un nouvel implant** après l'expiration du premier et 27,0 % (33) sont revenues à leur contraception antérieure.

5. Discussion

5.1. Taux de continuation d'utilisation de l'implant contraceptif

Bien que la durée d'efficacité de l'implant contraceptif Nexplanon® soit de 3 ans, on s'aperçoit dans notre étude que beaucoup de femmes l'ont retiré avant la date prévue.

En effet, dans notre étude, les taux de continuation de port de l'implant étaient de 85 % à 6 mois, 70 % à 1 an, 59 % à 2 ans et 55,5 % à 2 ans et demi.

Dans la littérature, on retrouve des taux de port à peu près similaires :

Une étude réalisée en Ecosse [9] portant sur 277 femmes a trouvé les taux de continuation suivants : 89 % à 6 mois (IC 84-91), 75 % à 1 an (IC 69-79), 59 % à 2 ans (IC 52-63) et 47 % à 2 ans et 9 mois (IC 40-52). Dans 91 % des cas, les retraits dans la première année d'utilisation étaient dus à un effet secondaire :

- Dans 62 % des cas, le retrait était dû à des saignements fréquents ou irréguliers ;
- Dans 21 % des cas, à cause d'un gain de poids ;
- Dans 16 % des cas, à cause d'un trouble de l'humeur ;
- Les autres causes étaient représentées par un désir de grossesse ou par l'absence de nécessité d'une contraception longue.

Une étude australienne [10] décrivant l'expérience et l'acceptabilité des femmes envers l'implant contraceptif Implanon® a trouvé que 34,5 % des femmes ont fait retirer leur implant dans la première année d'utilisation.

Une autre étude [11] réalisée en Australie entre mai 2001 et mai 2004 a répertorié les durées de port et les raisons de retrait chez 976 femmes à qui un Implanon® avait été posé. Les taux de continuation étaient de 74 % à 1 an, 61 % à 1 an et demi, 50 % à 2 ans et 42 % à 2 ans et demi. Les raisons de retrait précoce (défini comme un retrait dans les 2 ans et demi suivant la pose) étaient dues dans la population citadine :

- Dans 56,2 % des cas à des saignements vaginaux excessifs ;
- Dans 6,2 % des cas à de multiples raisons incluant les saignements vaginaux ;
- Dans 8,2 % des cas à un désir de grossesse ;
- Dans 8,2 % des cas à un trouble de l'humeur ;

- Dans 4,6 % des cas à l'absence de nécessité d'une contraception longue ;
- Dans 3,1 % des cas à de multiples raisons n'incluant pas les saignements ;
- Dans 4,6 % des cas à un gain de poids ;
- Dans 8,8 % des cas à cause d'autres raisons.

Au Royaume-Uni, une étude [31] a montré que les taux de continuation étaient de 69,8 % à la fin de la première année d'utilisation, 44,1 % à 2 ans et 30,2 % à 3 ans. Dans 40 % des cas, le retrait était dû à des saignements vaginaux irréguliers.

Une étude réalisée à Nantes en 2006 dans le cadre d'une thèse de médecine [32] a retrouvé que seulement 25 % des femmes ont porté l'implant contraceptif pendant les 3 ans d'efficacité. 19,7 % des femmes l'ont fait retirer au cours des 6 premiers mois et 75 % avant la fin de la durée normale d'utilisation.

Les taux d'arrêt de l'implant contraceptif varient également selon les pays.

Les plus hauts taux d'arrêt à 3 ans se retrouvant en Europe et au Canada et les taux les plus bas d'arrêt en Asie du Sud Est avec 0,9 % d'arrêt à 3 ans [33].

Les variations culturelles expliquent probablement les différences dans l'acceptabilité de la méthode. Dans certaines cultures, les saignements irréguliers sont plus acceptables et certaines femmes sont plus enclines à tolérer plus d'effets secondaires pour éviter une grossesse. De plus, beaucoup d'autres raisons pratiques affectent l'acceptabilité et les taux de continuation de la méthode, incluant l'accès aux autres méthodes contraceptives, le coût de chaque méthode et la facilité d'accès au retrait de la méthode contraceptive [18].

Donc, il apparaît qu'environ **25 à 30 % des implants sont retirés dans la première année d'utilisation** et **qu'environ 41 à 56 % des implants sont retirés dans les 2 premières années. Les taux d'arrêt tendent à être plus élevés au cours de la première année de port** (8 premiers mois d'utilisation) [18] [19].

5.2. Comparaison avec les taux de continuation d'utilisation des autres méthodes contraceptives

Dans la littérature, une étude [34] s'intéressant à la fréquence d'arrêt des méthodes contraceptives a été réalisée à partir des résultats de l'enquête COCON (2000-2004) qui a étudié les méthodes contraceptives et les taux d'avortement en France à partir d'une cohorte représentative de 2863 femmes âgées de 18 à 44 ans. A partir de la cohorte de cette

enquête, cette étude a fourni des évaluations sur les taux d'arrêt des différentes méthodes contraceptives en France.

Ils ont ainsi comparé les principales méthodes contraceptives à savoir : le DIU, la pilule, le préservatif, le retrait, les spermicides et les méthodes naturelles.

Les résultats sont indiqués dans les tableaux X et XI.

Tableau X : Pourcentage de femmes arrêtant leur méthode contraceptive pour toutes raisons confondues.

Méthode contraceptive	Durée d'utilisation :				
	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
Pilule	19,6 (17,9-21,4)	30,7 (28,8-32,7)	49,0 (47,2-50,9)	59,9 (58,2-61,6)	68,5 (67,0-70,0)
DIU	10,2 (8,2-12,6)	15,0 (12,7-17,6)	26,2 (23,5-29,0)	36,4 (33,7-39,3)	43,4 (40,7-46,1)
Préservatif	39,1 (36,7-41,5)	52,9 (50,6-55,3)	70,3 (68,3-72,4)	81,1 (79,4-82,8)	88,1 (86,6-89,5)
Retrait	32,9 (29,1-37,0)	44,8 (40,8-49,1)	67,5 (63,3-71,5)	76,1 (72,1-79,9)	81,4 (76,9-85,4)
Spermicide/Eponge	51,4 (40,6-63,3)	62,1 (50,9-73,4)	67,7 (56,6-78,4)	75,4 (64,4-85,1)	96,6 (91,4-99,0)
Méthodes naturelles	31,0 (26,5-36,2)	47,9 (42,8-53,1)	70,9 (66,2-75,5)	80,2 (75,9-84,1)	85,9 (82,1-89,2)

Tableau XI : Pourcentage de femmes arrêtant leur méthode contraceptive pour une raison liée à la méthode.

Méthode contraceptive	Durée d'utilisation :				
	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
Pilule	13,4 (11,9-15,0)	21,5 (19,8-23,3)	32,7 (30,9-34,6)	41,6 (39,7-43,5)	47,7 (45,8-49,6)
DIU	7,5 (5,8-9,7)	10,7 (8,7-13,0)	17,6 (15,2-20,2)	24,9 (22,4-27,7)	29,8 (27,2-32,6)
Préservatif	27,4 (25,2-29,8)	38,3 (35,9-40,8)	53,8 (51,3-56,3)	67,5 (65,0-69,9)	76,7 (74,3-79,0)
Retrait	27,4 (23,8-31,5)	38,9 (34,8-43,2)	59,5 (54,9-64,1)	69,5 (64,9-74,0)	74,7 (69,5-79,6)
Spermicide/Eponge	45,8 (34,6-58,6)	57,7 (45,8-70,1)	61,3 (49,3-73,4)	70,5 (58,4-81,8)	93,9 (85,4-98,2)
Méthodes naturelles	25,7 (21,4-30,7)	34,5 (29,6-39,9)	56,0 (50,3-61,8)	68,1 (62,5-73,7)	75,6 (70,1-80,8)
Abandon de méthode*	3,8 (3,0-4,9)	6,0 (5,0-7,1)	8,1 (6,4-8,5)	10,5 (7,1-9,4)	12,3 (11,1-13,6)

*Arrêt de la méthode contraceptive sans adopter derrière une autre méthode alors qu'il existe un risque potentiel de grossesse.

On voit que le risque d'interruption de la méthode contraceptive varie selon le type de contraceptif : le DIU est associé au plus bas taux d'interruption (15 % à 1 an, 26 % dans les 2 ans et 43 % dans les 4 ans), suivi par la pilule (31 %, 49 % et 69 % respectivement). Les préservatifs (53 % et 88 % respectivement) et les spermicides (62 % et 97 % respectivement) exposent les taux les plus hauts d'arrêt.

Il n'existe pas de différence significative selon le type de DIU utilisé (au cuivre versus au levonorgestrel, $p=0,69$) ; en revanche des taux plus élevés d'interruption pour des raisons liées à la méthode ont été observés pour les pilules progestatives et les pilules très faiblement dosées en œstrogène comparativement aux pilules plus fortement dosées en œstrogène. Plus de la moitié des femmes (57,9 %) utilisant une pilule progestative ont arrêté leur pilule dans la première année d'utilisation pour des raisons liées à la méthode et 86,3 % l'ont arrêté dans les 4 ans d'utilisation. Les pilules œstro-progestatives exposent des taux plus bas d'interruption : 33,4 % et 74,1 % à 1 et 4 ans respectivement pour les pilules faiblement dosées en œstrogène ($\leq 20 \mu\text{g}$ d'œstrogène) et 24,0 % et 58,0 %, respectivement pour de plus hautes doses d'œstrogène ($> 20 \mu\text{g}$ d'œstrogène). La différence entre les 2 catégories de pilules était significative ($p < 0,001$).

Une autre analyse rétrospective [35] a été réalisée aux Etats-Unis étudiant les taux d'interruption des méthodes contraceptives selon le système de délivrance (oral, patch transcutané, anneau vaginal ou injection d'acétate de dépomédroxyprogestérone) et selon les dosages des pilules. Seules les pilules œstro-progestatives étaient analysées.

Les résultats sont indiqués dans le tableau XII.

Tableau XII : Odd Ratio (OR) d'interruption des méthodes contraceptives à 3 mois de la prescription initiale.

Méthode contraceptive	Nombre de sujets	Renouvellement à 3 mois n (%)	OR d'interruption à 3 mois	IC 95 %
Pilule orale	220 785	140 163 (63,5 %)	Référent	-
Patch transcutané	12 263	66 377 (52,0 %)	1,6	1,5-1,7
Anneau vaginal	1 402	709 (50,6 %)	1,7	1,5-1,9
Injection	314	130 (41,4 %)	2,5	2,0-3,0

Ainsi, les pilules œstro-progestatives sont en général les moins probables d'être arrêtées à 3 mois, les injections d'acétate de dépomédroxyprogestérone ont 2,5 fois plus de chance que les pilules d'être arrêtées à 3 mois. Le patch transcutané et l'anneau vaginal ont

respectivement 1,6 et 1,7 fois plus de chance d'être arrêtés à 3 mois comparativement à la pilule.

Il est difficile de comparer les taux de continuation entre l'implant sous-cutané et la pilule étant donné que les études n'ont pas été effectuées avec la même population, mais il semble apparaître que **les taux de continuation sont à peu près similaires entre l'implant et la pilule avec des taux proches de 70 % de continuation à 1 an et 50 % à 2 ans.**

Et, **parmi toutes les méthodes contraceptives, le DIU** (au cuivre ou au levonorgestrel) **est la méthode ayant le taux d'abandon le plus bas**, inférieur à celui de la contraception orale et de l'implant sous-cutané, attestant de sa bonne tolérance.

5.3. Bénéfices de l'information sur les effets secondaires pour minimiser le risque de retrait anticipé

L'observance, les raisons d'arrêt et les modalités d'utilisation d'une méthode contraceptive sont des notions complexes affectées par de nombreux facteurs.

Le conseil médical et l'information donnés par les professionnels de santé doivent justement aider à augmenter la compliance, les taux de continuation et la satisfaction des utilisatrices en matière de contraception. Un des objectifs du conseil médical est d'apporter à la femme l'ensemble des informations dont elle a besoin pour qu'elle prenne une décision éclairée quant au choix de sa contraception et ce dans le temps limité d'une consultation [36].

Le but ultime du conseil médical est donc que les femmes choisissent une méthode contraceptive qui leur convienne en connaissance de ses effets secondaires et qu'elles continuent avec.

Les résultats de notre étude montrent une différence significative sur le taux de continuation de port de l'implant selon que les femmes aient reçu ou non une information satisfaisante sur ses effets secondaires.

En effet, **les femmes ayant gardé leur implant plus de 2 ans et demi se sentaient mieux informées de ses effets secondaires que celles l'ayant retiré de manière anticipée.**

L'information sur les effets secondaires de l'implant semble donc être associée à sa poursuite d'utilisation à 2 ans et demi, sans doute en permettant aux femmes d'améliorer leur acceptabilité envers les effets secondaires.

En effet, si les femmes savent à quoi s'attendre au niveau des effets secondaires, elles seront moins surprises et moins inquiètes de leur apparition et elles pourront d'autant mieux les tolérer. Une information complète sur les effets secondaires de l'implant pourraient ainsi temporiser leur insatisfaction vis-à-vis de la méthode étant donné qu'elles n'auront pas nourri d'espoir irréaliste envers l'implant.

Egalement, le conseil médical doit servir à décourager les femmes pour lesquelles les effets secondaires de l'implant seraient intolérables ; en effet, il ne serait pas judicieux de proposer l'implant aux femmes ne supportant pas une aménorrhée. Notamment, le conseil médical doit servir à identifier les femmes sujettes à avoir des troubles de leur cycle spontanés ou induits par une contraception orale, des difficultés dans la stabilisation de leur poids, des problèmes de pilosité ou d'acné ; chez ces patientes, l'utilisation de l'implant est sans doute inopportune car elles risquent d'autant plus de souffrir de ses effets secondaires ayant des prédispositions à la base.

D'ailleurs, le laboratoire insiste sur l'importance de l'information des patientes avant la pose, en particulier sur les avantages et les inconvénients de la méthode [7].

L'étude de F. Sergent en 2004 [37] portant sur l'acceptabilité de l'implant à l'étonogestrel et de D. Mansour en 2008 [8] sur les effets d'Implanon® sur le cycle menstruel concluent également que la consultation d'information précédant la pose de l'implant, précisant ses bénéfices et ses effets indésirables attendus, est impérative pour minimiser le risque de retrait prématuré de l'implant.

L'étude de Jane E. Davie [38] traitant de l'impact du conseil médical sur l'acceptabilité de l'implant contraceptif montre aussi que le conseil médical contribue à augmenter l'acceptabilité de l'implant contraceptif et la tolérance des patientes vis-à-vis des saignements vaginaux irréguliers. Les médecins de l'étude considèrent que l'adhésion à une méthode contraceptive et sa satisfaction dépendent fortement de la qualité du conseil médical.

Cependant la base de ces déclarations a été examinée dans une revue récente Cochrane [39] qui a évalué l'efficacité des techniques de conseil médical pour améliorer l'adhésion des patientes et les taux de continuation des méthodes contraceptives hormonales.

Malheureusement, la littérature est assez pauvre sur ce sujet et seulement 8 essais contrôlés randomisés ont été inclus dont une seule étude a trouvé un impact du conseil médical structuré et répété sur les taux de continuation de la méthode contraceptive.

Cette étude réalisée au Mexique [40] a étudié l'effet du conseil médical sur les taux de continuation de la contraception injectable par Depo-Provera® (les effets secondaires de l'implant contraceptif et de la contraception injectable étant à peu près identiques [troubles du cycle menstruel essentiellement, gain de poids et céphalées]). A un an, ils ont trouvé que

les taux d'arrêt étaient de 17,1 % dans le groupe ayant reçu un conseil avisé sur les effets secondaires comparativement à 43,4 % dans le groupe ayant reçu une information de routine ($p < 0,05$), suggérant ainsi que l'information sur les effets secondaires attendus de la méthode augmente les taux de continuation.

Ce résultat est d'ailleurs confirmé par une étude chinoise [41] montrant pareillement des taux d'arrêt plus bas de la contraception injectable chez les femmes ayant reçu des conseils avisés sur les effets secondaires du Depo-Provera® comparativement à celles ayant juste reçu une information de routine (respectivement 11 % et 42 % d'arrêt à 1 an, $p < 0,0001$).

Une autre étude citée dans la revue Cochrane [39] a montré que les patientes recevant des informations sur leur méthode contraceptive étaient moins susceptibles de l'abandonner en raison de l'insatisfaction, mais la poursuite globale n'était pas affectée.

Les auteurs de la revue Cochrane ont conclu qu'à ce jour la plupart des études n'ont montré aucun avantage des stratégies visant à améliorer l'observance et la poursuite des méthodes contraceptives mais que ces essais avaient d'importantes limites : 3 avaient des échantillons de petite taille, 4 avaient un nombre important de perdus de vue et l'intervention variait selon les études. Des études de qualité sont donc à mener, puisque l'adhésion et la poursuite de la méthode contraceptive revêtent une importance fondamentale pour la bonne utilisation des contraceptifs hormonaux.

Ainsi cette étude étonnante [42] menée chez 50 patientes, 25 recevant un conseil médical avisé sur les risques et les inconvénients de l'implant contraceptif et 25 ayant juste pour conseil de l'essayer, n'a pas montré de différence significative sur les taux de continuation de port à 1 an (respectivement 92 % et 80 % de taux de continuation, $p=0,21$).

Notre étude semble pourtant indiquer que l'information sur les effets secondaires de l'implant est associée à sa poursuite d'utilisation sûrement en permettant d'identifier les femmes qui ne supporteraient pas de tels effets secondaires (et donc en évitant de leur proposer cette contraception) et en améliorant la tolérance des femmes envers ses effets secondaires.

Néanmoins, un biais est aussi à prendre en compte du fait du caractère rétrospectif de notre étude. En effet, une perte de mémoire de la part des patientes est possible.

La majorité des femmes (60,2 %) de notre étude se sentait bien informée des effets secondaires de l'implant sauf dans la population retraits anticipés où la majorité des femmes (55,4 %) jugeait la qualité de l'information insuffisante ou incomplète. Cependant il est possible que ces femmes fussent bien informées au moment de la pose de l'implant mais qu'à posteriori au moment de notre enquête elles n'ont plus eu le même sentiment. Il a pu y

avoir un retournement de perception lié à une perte d'information due au temps écoulé entre l'insertion de l'implant et le moment de notre appel.

Egalement, à niveau d'information équivalent, une femme ayant rencontré un effet secondaire inattendu a probablement le sentiment d'avoir été moins bien informée qu'une femme n'ayant pas eu cet effet secondaire.

En plus de l'information avant la pose sur les effets secondaires de l'implant, il semble donc également important de revoir les patientes quelques mois après la pose pour suivre leur tolérance vis-à-vis de l'implant, de discuter avec elles de l'apparition éventuelle de nouveaux effets secondaires au fil du temps et de leur donner un document d'information avec l'ensemble des bénéfices et des inconvénients attendus de l'implant.

En effet, un article sur l'implant contraceptif Norplant® [43] a trouvé que la satisfaction des utilisatrices et les taux de continuation de la méthode étaient plus élevés lorsque le conseil médical de pré-insertion était couplé à un suivi régulier de la tolérance de l'implant par les médecins.

5.4. Relation entre mode de choix de l'implant et retrait anticipé

Dans notre étude, dans environ la moitié des cas (44,7 %) l'implant avait été choisi par la patiente, ce qui concorde avec les résultats de l'analyse intermédiaire des données de l'observatoire OPNI [44] (suivi à long terme d'une cohorte de femmes porteuses d'un implant contraceptif Implanon®) où dans 46,4 % des cas le port de l'implant était dû à une décision de la patiente.

De manière identique, dans l'étude menée au planning familial du Nord Est de Londres [45], dans 44 % des cas, l'implant avait été choisi par la patiente seule.

Les résultats de l'enquête INPES BVA de 2007 [3] sur les Français et la contraception concluent également que la moitié des Français choisissent seuls leur moyen de contraception.

Il apparait donc que pour environ la moitié des patientes, le choix de l'implant était de leur propre initiative.

Les résultats montrent que les taux d'arrêt anticipé semblent rester sensiblement les mêmes que l'implant soit choisi par la patiente ou le médecin.

L'influence du conseil médical du médecin quant au choix de la contraception de la femme ne semble donc pas être associée à des taux de retraits anticipés plus élevés. Les femmes

font confiance à leur médecin quant au choix de leur contraception et acceptent aussi bien que le choix final de leur moyen de contraception provienne d'elles ou de leur médecin. Pour reprendre le slogan de l'INPES, « La meilleure contraception, c'est celle que l'on choisit », mais pas que !

Le mode de choix de l'implant ne semble donc pas être associé à sa poursuite d'utilisation.

5.5. Relation entre type d'indication de prescription de l'implant et retrait anticipé

La majeure partie des patientes de l'étude (67,5 %) avait choisi l'implant du fait de sa facilité d'utilisation (que ce soit à cause d'une lassitude de prise quotidienne de la pilule, d'un problème d'observance de prise de la pilule ou tout simplement du souhait d'une contraception peu contraignante) et 32,5 % des patientes l'avaient choisi en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance aux autres méthodes contraceptives (pilule œstro-progestative ou DIU).

Cela fait écho à l'étude de F. Sargent [37] où le motif le plus fréquemment cité pour choisir l'implant était le souhait d'une contraception peu contraignante dans 74,1 % des cas et une contre-indication au DIU ou aux œstro-progestatifs dans 32,4 % des cas.

Dans l'analyse intermédiaire des données de l'observatoire OPNI [44], ce chiffre est un peu plus élevé puisque ce sont 45,0 % des femmes qui avaient choisi l'implant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance aux œstro-progestatifs ou au DIU.

Dans notre étude, il n'existe pas de différence significative sur la poursuite d'utilisation de l'implant contraceptif selon son contexte de prescription.

Néanmoins, même si la différence n'est pas significative, nous constatons qu'il y a moins de retrait anticipé chez les femmes ayant choisi l'implant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance aux autres méthodes par rapport à celles l'ayant choisi pour sa facilité d'utilisation. Nous pouvons donc supposer que **le contexte de prescription a tout de même un impact sur la poursuite d'utilisation de l'implant contraceptif.**

Dans son étude F. Sargent [37] conclut que la contraception par implant doit rester limitée aux femmes ayant des contre-indications aux méthodes contraceptives plus classiques que ce soit la pilule œstro-progestative ou le DIU.

L'HAS [6] considère aussi Nexplanon® comme n'étant pas une contraception de première intention sauf s'il existe une contre-indication aux œstro-progestatifs et au DIU.

L'implant a donc peut-être majoritairement sa place dans les situations où l'emploi des autres méthodes « plus classiques » est contre-indiqué.

Les femmes apprécient le caractère peu contraignant de l'implant contraceptif, mais cet avantage seul n'est souvent pas suffisant face à l'apparition des effets secondaires liés à l'implant et les femmes décident malgré tout de le retirer avant la date prévue.

Les femmes n'ayant d'autres choix de méthode contraceptive semblent temporiser leur insatisfaction vis-à-vis de la méthode et le retirent moins souvent prématurément que les autres femmes.

5.6. Indice de satisfaction vis-à-vis de l'implant

Dans notre étude, 60,1 % des patientes se disaient satisfaites ou très satisfaites de l'implant et 39,9 % étaient insatisfaites ou très insatisfaites.

Comparativement, d'après les résultats de l'étude INPES BVA sur les Français et la contraception [3], la quasi-totalité des utilisateurs d'un moyen de contraception se déclarait satisfait (95 %) et même très satisfait (79 %) du moyen qu'ils utilisaient.

Une étude australienne [46] a comparé la satisfaction chez les utilisatrices de l'implant versus les utilisatrices du DIU (au cuivre ou au levonorgestrel) 6 mois après la pose du dispositif. Il apparaît qu'après 6 mois, 89,4 % des patientes utilisant un DIU l'avaient encore et 83,4 % des patientes utilisant un implant contraceptif l'avaient encore (différence non statistiquement significative). En revanche, après 6 mois, il existait une différence statistiquement significative concernant la satisfaction entre les 2 groupes : 74,3 % des utilisatrices du DIU se disaient satisfaites contre 57,5 % des utilisatrices de l'implant.

Une autre étude récente [47] menée entre juillet 2008 et juillet 2011 a également comparé l'acceptabilité entre le DIU au lévonorgestrel (Mirena®) et l'implant sous-cutané à l'étonogestrel (Implanon®) chez des jeunes filles âgées de 20 à 35 ans, issues de 4 pays européens (la France, l'Irlande, la Slovaquie et le Royaume-Uni) et utilisant avant cela une contraception hormonale de courte durée d'action (pilule, anneau ou patch). 311 sujets ont pu être analysés (211 utilisant le DIU au lévonorgestrel et 100 utilisant l'implant à l'étonogestrel). Les taux de continuation à 12 mois pour le DIU hormonal et pour l'implant sous-cutané étaient respectivement de 93 % et de 86 % (différence statistiquement significative entre les 2 cohortes, $p=0,028$). Concernant la satisfaction, 62 % des sujets utilisant le DIU hormonal étaient satisfaits de leur contraception contre seulement 36 % du

groupe implant et 72 % des femmes du groupe DIU hormonal jugeaient leur méthode contraceptive meilleure que celle qu'elles avaient auparavant contre 55 % des femmes du groupe implant (différence statistiquement significative $p < 0,05$).

Les femmes apparaissent donc globalement moins satisfaites de l'implant par rapport aux autres méthodes contraceptives et particulièrement **la satisfaction vis-à-vis du DIU (au cuivre ou hormonal) apparaît plus élevée que celle pour l'implant sous-cutané.**

On voit également dans notre étude que 33,6 % des patientes ont remis un nouvel implant après l'expiration du premier et 27,0 % sont revenues à leur contraception antérieure alors que paradoxalement, c'était justement celle-ci qui leur avait fait changer de contraception. Dans l'étude écossaise [9], on retrouve des taux à peu près similaires avec 39 % des femmes qui ont remis un nouvel implant après l'expiration du premier, et dans l'étude nantaise, seulement 17 % des patientes ont désiré la pose d'un nouvel implant après le retrait d'Implanon® [32].

Une autre étude menée en Europe sur le profil des utilisatrices des contraceptions réversibles de longue durée d'action [48] a montré que les utilisatrices du DIU au lévonorgestrel étaient les moins susceptibles de changer de méthode contraceptive dans les 12 prochains mois comparativement aux autres utilisatrices d'une contraception réversible de longue durée d'action. En effet, 5 % des femmes utilisant un DIU au lévonorgestrel souhaitent changer de méthode contraceptive dans les 12 prochains mois, contre 13 % des utilisatrices d'un DIU au cuivre et 16 % des utilisatrices d'un implant contraceptif.

Donc la **satisfaction vis-à-vis de l'implant contraceptif semble somme toute relativement modérée. Comparativement aux autres contraceptifs hormonaux d'action prolongée disponibles sur le marché, les femmes semblent davantage satisfaites du DIU hormonal que de l'implant.**

5.7. Remarques sur les effets secondaires

On remarque dans notre étude que l'effet secondaire le plus fréquent est représenté par les troubles du cycle présent chez 80,4 % des patientes, essentiellement représentés par une aménorrhée dans 39,0 % des cas, des saignements prolongés dans 17,9 % des cas, des saignements fréquents dans 15,4 % des cas et des saignements peu fréquents dans 8,1 % des cas.

Quelle que soit l'étude, l'effet secondaire le plus souvent retrouvé est la modification du cycle avec en premier lieu une aménorrhée mais les taux diffèrent selon les études.

En effet, D. Mansour [8] dans son étude relève une incidence de 22,2 % d'aménorrhée, 33,6 % de saignements peu fréquents, 6,7 % de saignements fréquents et 17,7 % de saignements prolongés.

Dans l'étude espagnole sur le suivi pendant 3 ans de 372 femmes traitées par Implanon® [49], les auteurs retrouvaient une incidence de 21,6 % de saignements peu fréquents, 17,9 % d'aménorrhée, 17,3 % de saignements prolongés, 6,3 % de saignements fréquents et 2,9 % de saignements irréguliers.

Enfin l'étude de F. Sergent [37] a constaté une incidence d'aménorrhée sous Implanon® de 26 %.

Dans notre étude les taux d'aménorrhée sont plus élevés ; il est possible que les femmes interrogées aient retenu l'item aménorrhée par excès alors qu'elles ont peut-être eu quelques épisodes de saignements malgré tout.

Le deuxième effet secondaire signalé est la prise de poids présente chez 30,9 % des patientes interrogées.

Là encore, il y a de grandes disparités retrouvées dans les études observationnelles sur l'évolution de la prise de poids sous implant.

Dans l'étude d'Urbancsek sur l'analyse intégrée des effets indésirables non menstruels de l'Implanon® [50], 20,7 % de l'ensemble des femmes sous Implanon® ont constaté une augmentation de leur poids corporel de plus de 10 % par rapport à leur poids initial.

Dans l'étude de F. Sergent [37], 37 % des patientes avaient constaté une prise de poids (9,3 % des patientes ayant pris plus de 10 kilogrammes).

L'étude de l'observatoire OPNI [44] trouve un pourcentage de prise de poids beaucoup moins important à savoir chez 5,0 % des patientes.

Cependant l'évolution de la prise de poids sous contraceptif est délicate car elle devrait toujours prendre en compte la prise de poids naturelle avec l'âge et le temps. Dans le domaine de la contraception progestative, les données sont rares voire contradictoires quant à la réalité de la prise de poids sous progestatif et rares sont les travaux qui ont fait appel à un groupe non traité randomisé, seule façon objective d'évaluer l'impact d'un traitement sur le poids [16].

Dans mon étude, l'incidence d'apparition des kystes ovariens n'est également pas négligeable puisque 9,8 % des patientes en rapportent la survenue. Les mécanismes de survenue des kystes ovariens sont mal connus. La fréquence des kystes sous microprogestatif oscille entre 10 et 20 % (kystes folliculaires persistants le plus souvent asymptomatiques et de résolution spontanée) [16].

La complication principale des kystes fonctionnels est la iatrogénicité qu'ils entraînent (coelioscopie essentiellement).

Par ailleurs, l'apparition d'images kystiques sous implant n'entraînera de gestes invasifs qu'en cas d'image suspecte ou s'il existe une persistance des kystes sur plusieurs cycles d'affilée.

Il est donc sûrement inopportun de proposer l'implant à des femmes présentant une dystrophie ovarienne à la base.

En ce qui concerne l'apparition de douleurs au site d'insertion, là aussi les taux fluctuent. Dans mon étude, cela touchait 9,8 % des patientes.

La revue d'Urbancsek [50] retrouve un taux similaire avec 9,1 % des patientes déclarant avoir une douleur au bras, et dans l'étude de l'observatoire OPNI [44] seulement 3,8 % des patientes se plaignaient de douleurs au site d'insertion.

Cette disparité peut être expliquée par le fait que dans notre questionnaire, on ne précisait pas si ces douleurs étaient importantes ou gênantes et combien de temps elles ont duré, le taux a donc pu être un peu surévalué.

5.8. Limites de l'étude

Cette étude a un biais de sélection. En effet, du fait de la méthodologie choisie les patientes incluses proviennent exclusivement d'un secteur public.

L'ensemble des patientes traitées dans le secteur libéral et privé n'est pas représenté. Les patientes incluses ne sont donc pas représentatives de l'ensemble des patientes traitées par Nexplanon®. Les différences socio-économiques et culturelles nous font penser que les résultats pourraient être différents dans d'autres régions et dans le secteur privé.

Egalement, la taille de notre échantillon est faible et ne représente pas l'ensemble des patientes traitées par implant contraceptif; nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés.

Tous les questionnaires étaient retranscrits par le même interlocuteur (moi-même), ce qui a pu constituer un biais d'interprétation.

Les termes aménorrhée, saignement prolongé, saignement peu fréquent et saignement fréquent ont des définitions variables selon les patientes même si on a essayé de leur donner une définition bien précise. Une part de subjectivité est donc à prendre en compte dans l'analyse des patientes quant à leurs saignements vaginaux, l'étude étant rétrospective et aucun calendrier des saignements n'ayant été réalisé.

Egalement, en ce qui concerne la prise de poids, les résultats sont à interpréter avec réserve, car l'évaluation du poids a été laissée à la libre appréciation des patientes (aucun poids n'étant noté dans les dossiers).

Pour des raisons de faisabilité, cette étude était rétrospective ce qui a pu entraîner une perte de mémoire de la part des patientes dans leurs réponses à nos questions ainsi qu'une perte dans la fraîcheur des informations, surtout sur le fait qu'elles aient eu ou non une information sur les effets secondaires de l'implant avant la pose. Un biais de classement entre les groupes information satisfaisante et information non satisfaisante est donc possible (données subjectives) d'autant plus que les femmes ayant eu des effets secondaires peuvent s'avérer a posteriori plus critiques sur la qualité de l'information.

Idéalement, il aurait fallu faire une étude prospective avec 2 groupes : un recevant une information sur les effets secondaires de l'implant et l'autre non et comparer les durées d'utilisation entre les 2 groupes 2 ans et demi après l'insertion.

5.9. Expérience personnelle

J'ai été étonnée dans mon étude du taux de participation important (62 % de participation). Cela montre que les femmes ont un intérêt réel pour ce sujet et qu'elles se sentent particulièrement concernées.

En effet, elles étaient toutes ravies de me répondre et elles me parlaient très facilement de leur vécu sous implant.

Il me semble donc transparaître que les femmes ont besoin de parler, qu'on les soutienne et qu'on les accompagne dans leur contraception.

5.10. Recommandations de bonne pratique pour la pose d'un implant contraceptif

Au regard des résultats de ce travail, on peut proposer une fiche de recommandations destinée aux praticiens regroupant l'ensemble des points à vérifier, préciser, faire avant la mise en place d'un implant contraceptif afin de répondre au mieux aux besoins de la patiente et ainsi améliorer son adhésion à ce mode contraceptif.

Cette fiche peut se répartir en 3 points :

- Avant l'insertion de l'implant : discussion du choix de la contraception, des avantages et des inconvénients de l'implant contraceptif, de la possibilité de survenue d'effets secondaires ;
- Le jour de l'insertion de l'implant : redonner une information orale et donner une brochure écrite d'information sur l'implant ;
- Après l'insertion de l'implant : suivi de la tolérance de la contraception.

Cette fiche de recommandations est reprise dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Recommandations pour le praticien pour la pose d'un implant contraceptif

1 Conseils de pré-insertion

✓ Choix de la contraception

- Discuter de toutes les contraceptions, y compris de l'implant contraceptif.
- Implant contraceptif : contraception de **seconde intention** :
→ **Si intolérance aux œstro-progestatifs ou au DIU.**
- Si problème d'observance de prise de la pilule ou souhait d'une contraception peu contraignante :
→ **Préférer le DIU.**
- Si contraception par progestatif indiquée :
→ Proposer l'implant.
- Implant : contraception de longue durée d'action :
→ **Absence de projet de grossesse à court et moyen termes.**

✓ Information sur l'implant contraceptif

- Informer sur les **avantages** de l'implant :
 - Grande efficacité contraceptive ;
 - Durée d'action de 3 ans ;
 - Non contraignante ;
 - Retour rapide à la fertilité après retrait ;
 - Peu coûteuse si utilisée pendant les 3 ans d'efficacité.
- Informer sur tous les **effets secondaires** possibles de l'implant :
 - Absence de règles/ Saignements irréguliers, prolongés, fréquents ;
 - Prise de poids ;
 - Acné ;
 - Trouble de l'humeur ;
 - Trouble de la libido ;
 - Kystes ovariens.
- Informer sur les modalités d'insertion et de retrait de l'implant.
- S'assurer de la **tolérance** possible de ces effets secondaires.
- Identifier **les patientes prédisposées à ces effets secondaires** :
 - Antécédent de dystrophie ovarienne ;
 - Antécédent d'acné sévère ;
 - Antécédent de problème de poids ;
 - Antécédent de troubles du cycle spontanés ou induits par une contraception orale.

2 Conseils de post-insertion

- **Renouveler l'information orale** sur les avantages et les effets secondaires de l'implant.
- Donner **une brochure écrite d'information** sur l'implant regroupant bénéfices et effets secondaires.
- Inciter la patiente à poser des questions.
- Expliquer quoi faire en cas de survenue d'effets secondaires.

3 Suivi

- Programmer à l'avance un **rendez-vous de contrôle** quelques mois après la pose.
- Instaurer un **suivi régulier** de la tolérance de l'implant.

6. Conclusion

L'implant contraceptif Nexplanon® est très efficace, peu contraignant et utilisable pendant une durée de 3 ans.

Pourtant, aussi attractive qu'apparaît cette contraception, 45,5 % des patientes l'ont retiré de manière anticipée dans les 2 ans et demi suivant sa pose, et seulement 60,1 % des patientes se disent satisfaites ou très satisfaites de l'implant contraceptif.

La présentation du produit et l'information des patientes sur ses effets secondaires semblent être associées à la poursuite d'utilisation de l'implant contraceptif, sans doute en permettant aux femmes d'améliorer leur acceptabilité envers les effets secondaires et en décourageant la pose d'un implant chez les femmes pour lesquelles ses effets secondaires seraient intolérables.

Ainsi la consultation d'information sur les effets secondaires de l'implant est impérative afin de minimiser le risque de retrait anticipé.

Il semblerait aussi pertinent d'instaurer un suivi régulier par les médecins de la tolérance de l'implant et de remettre à la patiente une brochure d'information sur l'implant contraceptif résumant ses principaux avantages et ses effets secondaires, afin qu'il n'y ait pas de perte d'information au fur et à mesure du temps.

Egalement, les femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres méthodes contraceptives plus classiques que sont la pilule œstro-progestative ou le DIU ont moins de retrait anticipé que les femmes choisissant l'implant du fait de sa facilité d'utilisation, mais sans que ce résultat soit statistiquement significatif.

En ce sens, notre étude rejoint les conclusions de la HAS ; la contraception progestative sous-cutanée ne doit pas être proposée sans discernement à toutes les femmes mais d'avantage comme une méthode de seconde intention pour pallier les insuffisances des méthodes contraceptives plus classiques (pilule œstro-progestative ou DIU).

En revanche, chez les femmes pour lesquelles une contraception par progestatif seul est indiquée, la place de l'implant sous-cutané prend alors tout son sens. En effet, du fait des contraintes de prise des pilules micro-progestatives remboursées par la sécurité sociale (prise à horaire fixe), l'implant est alors une alternative intéressante à proposer.

Il peut également apporter une solution supplémentaire chez des patientes pour lesquelles la surveillance d'une contraception classique serait difficile (population psychiatrique notamment).

Enfin, les patientes ayant été incitées par le corps médical à poser un implant n'ont pas plus de retrait anticipé que celles l'ayant choisi délibérément.

L'acceptabilité de l'implant contraceptif semble donc indépendante de son mode de choix.

Il semblerait aussi que pour faire face aux problèmes d'observance que représente la prise quotidienne de la pilule contraceptive, le DIU au cuivre ou hormonal serait d'avantage toléré que l'implant contraceptif, avec un indice de satisfaction plus élevé chez les utilisatrices du DIU par rapport aux utilisatrices de l'implant contraceptif.

Bibliographie

1. Loi n°67-1176 du 28 décembre 1967 DITE NEUWIRTH RELATIVE A LA REGULATION DES NAISSANCES ET ABROGEANT LES ART. L648 & L649 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. 67-1176 déc 28, 1967.
2. INPES. Contraception : ce que savent les Français ? Connaissances et opinions sur les moyens de contraception : état des lieux. 5 juin 2007. [Ressource électronique]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/07/dp070605.pdf>
3. BVA, INPES. Les Français et la contraception. 2 mars 2007. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.choisirsacontraception.fr/pdf/francais_et_contraception.pdf
4. Serfaty D. Innovations en contraception. Mises à jour en gynécologie médicale-Trente-troisièmes Journées nationales du CNGOF. 2009;45-53.
5. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. Eur J Contracept Reprod Health Care. juin 2008;13 Suppl 1:4-12.
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, France. Direction générale de la santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme: document à l'usage des professionnels de santé. Saint-Denis La Plaine, France: ANAES; 2005. 58 p.
7. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Nexplanon. Mise à jour le 27 septembre 2012. [Ressource électronique]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66845924&typedoc=R&ref=R0213827.htm>
8. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. Eur J Contracept Reprod Health Care. juin 2008;13 Suppl 1:13-28.
9. Lakha F, Glasier AF. Continuation rates of Implanon in the UK: data from an observational study in a clinical setting. Contraception. oct 2006;74(4):287-289.
10. Weisberg E, Fraser I. Australian women's experience with Implanon. Aust Fam Physician. août 2005;34(8):694-696.
11. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among

Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception*. déc 2009;80(6):527-532.

12. Cohen J. Gynécologie et santé des femmes, quel avenir en France ? : Etat des lieux et perspectives en 2020. Paris, France: Eska; 2000. 191 p.
13. Serfaty D. Perspectives d'avenir en contraception hormonale. 2003. [Ressource électronique]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=838
14. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Jadelle. Mise à jour le 16 décembre 2009. [Ressource électronique]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0167668.htm>
15. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell J, et al. Sino-implant (II)--a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception*. mars 2010;81(3):197-201.
16. Madelenat P, Koskas M, Groupe de réflexion sur la contraception progestative. Update on the progestin-only contraception. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. nov 2008;37(7):637-660.
17. Adams K, Beal MW. Implanon: a review of the literature with recommendations for clinical management. *J Midwifery Womens Health*. avr 2009;54(2):142-149.
18. Isley M. Implanon: the subdermal contraceptive implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2010;23(6):364-367.
19. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. mai 2005;71(5):319-326.
20. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod*. avr 1999;14(4):976-981.
21. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. mars 2001;63(3):137-141.
22. Organisation mondiale de la santé. World Health Organization medical eligibility criteria wheel for contraceptive use. Geneva, Suisse: World health organization; 2006.
23. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2008;68(3):355-360.

24. Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod.* janv 2000;15(1):118-122.
25. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception.* mai 2004;69(5):353-360.
26. International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I. Contraceptive efficacy and reproductive health. *Contraception.* avr 2001;63(4):167-186.
27. Levine JP, Sinofsky FE, Christ MF, Implanon US Study Group. Assessment of Implanon insertion and removal. *Contraception.* nov 2008;78(5):409-417.
28. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A-P, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leca E, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2005;33(12):986-990.
29. Laboratoire MSD. Techniques de localisation de Nexplanon. [Ressource électronique]. Disponible sur: <http://www.msdkvinnohalsa.se/PageFiles/8253/ultrasound.pdf>
30. Laboratoire MSD. Techniques de localisation de Nexplanon. [Ressource électronique]. Disponible sur: http://www.msdkvinnohalsa.se/PageFiles/8255/MRI_tekst.pdf
31. Agrawal A, Robinson C. An assessment of the first 3 years' use of Implanon in Luton. *J Fam Plann Reprod Health Care.* oct 2005;31(4):310-312.
32. Bouniol Simonneau S. Tolérance de l'Implanon®: état des lieux en 2006 à Nantes, 85 p. Thèse : médecine : Université de Nantes : 2007.
33. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception.* déc 1998;58(6 Suppl):99S-107S.
34. Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodríguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Hum Reprod.* juin 2009;24(6):1387-1392.
35. Murphy PA, Brixner D. Hormonal contraceptive discontinuation patterns according to formulation: investigation of associations in an administrative claims database. *Contraception.* avr 2008;77(4):257-263.

36. Bitzer J, Gemzell-Danielsson K, Roumen F, Marintcheva-Petrova M, van Bakel B, Oddens BJ. The CHOICE study: effect of counselling on the selection of combined hormonal contraceptive methods in 11 countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. févr 2012;17(1):65-78.
37. Sergent F, Clamageran C, Bastard A-M, Verspyck E, Marpeau L. Acceptability of the etonogestrel-containing contraceptive implant (Implanon). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. sept 2004;33(5):407-415.
38. Davie JE, Walling MR, Mansour DJ, Bromham D, Kishen M, Fowler P. Impact of patient counseling on acceptance of the levonorgestrel implant contraceptive in the United Kingdom. *Clin Ther*. févr 1996;18(1):150-159.
39. Halpern V, Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD004317.
40. Canto De Cetina TE, Canto P, Ordoñez Luna M. Effect of counseling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. mars 2001;63(3):143-146.
41. Lei ZW, Wu SC, Garceau RJ, Jiang S, Yang QZ, Wang WL, et al. Effect of pretreatment counseling on discontinuation rates in Chinese women given depo-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception*. juin 1996;53(6):357-361.
42. Rubenstein J, Rubenstein P, Barter J, Pittrof R. Counselling styles and their effect on subdermal contraceptive implant continuation rates. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. juin 2011;16(3):225-228.
43. Ortayli N. Users' perspectives on implantable contraceptives for women. *Contraception*. janv 2002;65(1):107-111.
44. Graesslin O, Hoffet M, Barjot P, Levy A, Bouée S, Bogillot O, et al. Preliminary results from the OPNI observatory: long-term follow-up of a cohort of women using the progestagen contraceptive implant Implanon. *Gynecol Obstet Fertil*. mai 2005;33(5):315-321.
45. Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. mars 2004;9(1):39-46.
46. Wong RC, Bell RJ, Thunuguntla K, McNamee K, Vollenhoven B. Implanon users are less likely to be satisfied with their contraception after 6 months than IUD users. *Contraception*. nov 2009;80(5):452-456.
47. Short M, Dallay D, Omokanye S, Hanisch JU, Inki P. Acceptability of the levonorgestrel

releasing-intrauterine system and etonogestrel implant: one-year results of an observational study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. févr 2012;17(1):79-88.

48. Haimovich S. Profile of long-acting reversible contraception users in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. juin 2009;14(3):187-195.
49. Arribas-Mir L, Rueda-Lozano D, Agrela-Cardona M, Cedeño-Benavides T, Olvera-Porcel C, Bueno-Cavanillas A. Insertion and 3-year follow-up experience of 372 etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. *Contraception*. nov 2009;80(5):457-462.
50. Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception*. déc 1998;58(6 Suppl):109S-115S.

Annexes

ANNEXE N° 1 : Questionnaire sur l'implant contraceptif

Caractéristiques de la patiente :

Age (au moment de la pose) :

Origine ethnique :

Catégorie socio-professionnelle :

- ☐ agriculteur
- ☐ artisan, commerçant, chef d'entreprise
- ☐ cadre, profession intellectuelle supérieure
- ☐ profession intermédiaire
- ☐ employé
- ☐ ouvrier
- ☐ retraité
- ☐ sans activité
- ☐ étudiant

Gestité :

Parité :

Lieu de pose de l'implant :

Date d'insertion de l'implant :

Date de retrait de l'implant :

Durée de port :

Contraception préalable à l'implant :

- ☐ aucune
- ☐ pilule progestative
- ☐ pilule œstro-progestative
- ☐ DIU
- ☐ patch œstro-progestatif
- ☐ anneau œstro-progestatif
- ☐ mécanique
- ☐ ne sait pas

Contexte de pose de l'implant :

- ☐ post-partum
- ☐ post IVG
- ☐ autre

Mode de choix de l'implant :

- ☐ proposé par le médecin
- ☐ demandé par la patiente

Indication de prescription :

- ☐ facilité d'utilisation : problème d'observance de prise de la pilule, lassitude de prise quotidienne de la pilule, souhait d'une contraception peu contraignante

- ☐ contre-indication ou mauvaise tolérance aux œstro-progestatifs ou au DIU

Effets secondaires sous implant :

- ☐ gain de poids
- ☐ perte de poids
- ☐ acné
- ☐ trouble de l'humeur
- ☐ trouble de la libido
- ☐ céphalée
- ☐ mastodynies
- ☐ vertige
- ☐ douleur au site d'insertion
- ☐ douleurs abdomino-pelviennes
- ☐ kyste ovarien
- ☐ aménorrhée
- ☐ saignement prolongé
- ☐ saignement peu fréquent
- ☐ saignement fréquent

Raison du retrait :

- ☐ expiration
- ☐ désir de grossesse
- ☐ grossesse sous implant
- ☐ effet secondaire/mauvaise tolérance

Contraception après retrait :

- ☐ aucune
- ☐ pilule progestative
- ☐ pilule œstro-progestative
- ☐ DIU
- ☐ patch œstro-progestatif
- ☐ anneau œstro-progestatif
- ☐ implant
- ☐ mécanique
- ☐ ligature des trompes
- ☐ ne sait pas

Informations données par le praticien avant la pose sur les effets secondaires de l'implant :

- ☐ oui :
 - ☐ suffisante
 - ☐ insuffisante
- ☐ non

Satisfaction globale :

- ☐ très bonne
- ☐ bonne
- ☐ mauvaise
- ☐ très mauvaise

ANNEXE N° 2 : Courrier envoyé aux patientes

Mlle Marine LEFEBVRE
24, rue Montgallet
75012 PARIS
marinelefebvre@noos.fr

Chère Madame,

Je m'appelle Marine LEFEBVRE, je suis médecin généraliste en cours de réalisation de thèse. Je réalise ma thèse de médecine à l'université René Descartes Paris V sur la tolérance de l'implant contraceptif (Implanon® ou Nexplanon®) et les différents déterminants associés à son retrait, sous la direction du Dr Joëlle Lehmann. Pour cela, j'interroge des patientes à qui un implant a été posé. Pour mener à bien mon étude j'ai besoin de vos réponses !

Si vous avez la gentillesse de remplir le questionnaire ci-joint et de me le renvoyer dans l'enveloppe timbrée à mon adresse ci-jointe, je vous en serai très reconnaissante. Ce questionnaire est bien sûr anonyme, votre nom n'apparaîtra nulle part et il est très rapide à remplir.

En vous remerciant par avance de votre aide dans la réalisation de mon étude, je vous prie de croire, chère madame, en ma sincère reconnaissance.

Bien cordialement,

Mlle Marine LEFEBVRE

Résumé

L'implant contraceptif est efficace car sans oubli, d'une durée d'action de 3 ans et rapidement réversible au retrait. Mais un tiers des femmes le retire dans l'année qui suit sa pose. L'objectif de cette étude est de déterminer si la durée de port de l'implant est différente selon que les patientes aient reçu une information sur ses effets secondaires, selon qu'il soit choisi par le médecin ou la patiente et selon son contexte de prescription (contre-indication aux autres méthodes ou facilité d'utilisation).

On a réalisé une enquête rétrospective par un questionnaire téléphonique auprès de 151 femmes venues consulter au Centre-Hospitalier-de-Neuilly-sur-Seine-Courbevoie et au CMS de Saint-Ouen pour la pose d'un implant entre 2008 et 2011. 123 questionnaires ont pu être analysés.

Une différence significative de retrait anticipé a été observée selon qu'une information ait été donnée sur ses effets secondaires (33,8% de retrait anticipé en présence d'information, 63,3% en l'absence d'information, $p=0,001$). Une différence notable de retrait anticipé a aussi été observée selon l'indication de prescription mais sans significativité statistique (35% de retrait anticipé quand il y avait une contre-indication aux autres méthodes, 50,6% quand il était prescrit pour sa facilité d'utilisation, $p=0,103$). Les taux de retrait anticipé étaient similaires selon que l'implant soit choisi par la patiente ou le médecin (47,3% et 44,1%, $p=0,727$).

L'information sur les effets secondaires est donc impérative pour minimiser les risques de retrait anticipé. De plus, les patientes ayant une contre-indication aux autres méthodes contraceptives ont moins de retrait anticipé que les autres.

MOTS CLES :

Implant contraceptif, retrait anticipé, information sur les effets secondaires, contexte de prescription, mode de choix.

DISCIPLINE :

Médecine générale

UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS V)
Faculté de médecine PARIS DESCARTES
15, rue de l'école de médecine
75270 PARIS CEDEX 06